

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica I



**Estudio de formulación y estabilidad de comprimidos de
Lobuprofeno**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

María del Pilar Sanz Sáiz

Directora

María Antonia Camacho Sánchez

Madrid 2005

ISBN: 978-84-8466-942-5

© María del Pilar Sanz Sáiz, 1992

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA

ESTUDIO DE FORMULACION Y ESTABILIDAD DE COMPRIMIDOS
DE LOBUPROFENO

Memoria presentada para optar al grado de Doctor por:
M^a del Pilar Sanz Saiz.

Dirigida por:
Dra. Dña. M^a Antonia Camacho Sánchez.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.

Deseo expresar mi agradecimiento al Dr. D. Rafael Cadórniga Carro, que como Director del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, ha apoyado la realización de la presente Memoria.

A la Dra. D^a María Antonia Camacho Sánchez que ha querido compartir conmigo dos cosas que me enorgullecen, en primer lugar sus conocimientos científicos dando coherencia y canalizando este trabajo y en segundo lugar, y no por ello menos importante, su apoyo personal, basado en la amistad de años, no dejandome desfallecer en ningún momento. Ambos han hecho posible la finalización de esta Memoria.

A la Dra. D^a Leonor González Tavares por sugerirme el tema desarrollado en esta Tesis Doctoral y por haberme enseñado lo que se de la Industria Farmacéutica. Siempre le estaré agradecida.

A mis buenos compañeros y amigos Chus, Salud y Javier que no solamente me han ayudado y enseñado en mi trabajo, sino que me han prestado su imprescindible estima y apoyo moral.

A la Dra. D^a Ana Isabel Torres Suárez que me ha prestado su ayuda desinteresada siempre que se la he pedido.

En especial deseo dar mi gratitud a la Dirección de C.I.J.I.S.A. por permitirme la realización de este trabajo en sus instalaciones, muy especialmente a Dr. D. Jose Luis Martín Jimenez por el ánimo que siempre me ha transmitido.

No quiero terminar estos merecidos agradecimientos sin dárselos a mi familia, especialmente a mi marido, por su enorme paciencia y comprensión.

INDICE

INDICE

| | Pag. |
|--|------|
| ASPECTOS TEORICOS | |
| I.- INTRODUCCION | 5 |
| II.- PROGRAMA DE FASE DE FORMULACION DE COMPRIMI- DOS. | 7 |
| 1.- SELECCION DE EXCIPIENTES QUE INTERVENDRAN EN LA FORMULACION | 9 |
| 2.- PROCESO DE FABRICACION | 16 |
| 3.- ELABORACION DE DISTINTOS TIPOS DE COMPRIMI- DOS | 27 |
| 4.- ESTUDIO DE ESTABILIDAD | 30 |
| III.- LOBUPROFENO | |
| 1.- CARACTERISTICAS GENERALES | 45 |
| 2.- ACCION FARMACOLOGICA | 46 |
| 3.- ESTUDIOS FARMACOCINETICOS | 49 |
| 4.- ESTUDIOS DE PREFORMULACION | 67 |
| 4.1.- SOLUBILIDAD | 67 |
| 4.2.- PROPIEDADES DE FLUJO | 68 |
| 4.3.- CARACTERISTICAS DE ESTABILIDAD AL ES- TADO SOLIDO | 69 |
| 4.4.- COMPATIBILIDAD PRINCIPIO ACTIVO-EXCI- PIENTE | 71 |
| | i |

| | |
|---|------------|
| OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO | 79 |
| DESARROLLO EXPERIMENTAL | 83 |
| I.- SELECCION DE SUSTANCIAS AUXILIARES | 87 |
| 1.- CARACTERISTICAS DE LOS EXCIPIENTES | 89 |
| 2.- NOMENCLATURA DE LAS FORMULACIONES | 116 |
| II.- VALIDACION | 121 |
| 1.- MATERIAL | 124 |
| 2.- METODO | 125 |
| 3.- RESULTADOS Y COMENTARIOS | 136 |
| III.- ELABORACION DE LOS COMPRIMIDOS | 151 |
| 1.- ENSAYOS REALIZADOS PREVIOS A LA COMPRESION: | |
| MATERIALES Y METODOS | 153 |
| 1.1.- CONTENIDO EN PRINCIPIO ACTIVO | 153 |
| 1.2.- PROPIEDADES DE FLUJO | 155 |
| 1.3.- ANALISIS GRANULOMETRICO | 165 |
| 1.4.- RESISTENCIA MECANICA | 172 |
| 1.5.- CONTENIDO EN HUMEDAD | 174 |
| 2.- ENSAYOS DE COMPRIMIDOS : MATERIALES Y METO- | |
| DOS | 177 |
| 2.1.- DIMENSIONES Y ASPECTO | 177 |
| 2.2.- CONTENIDO EN HUMEDAD | 178 |
| 2.3.- PESO MEDIO: DESVIACION RESPECTO AL TEO- | |
| RICO Y UNIFORMIDAD | 179 |
| 2.4.- CONTENIDO EN PRINCIPIO ACTIVO: DESVIA- | |
| CION RESPECTO AL TORICO Y UNIFORMIDAD . | 181 |
| 2.5.- CARACTERISTICAS MECANICAS | 182 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 2.6.- | TIEMPO DE DISGREGACION | 185 |
| 2.7.- | VELOCIDAD DE DISOLUCION | 186 |
| 3.- | COMPRIMIDOS: INSTRUMENTAL ESPECIFICO . MA- TERIAS PRIMAS | 196 |
| 3.1.- | TIPO CD-1 | |
| 3.1.1.- | Composición | 199 |
| 3.1.2.- | Método de fabricación | 199 |
| 3.1.3.- | Resultados de los ensayos | 200 |
| | - Previos a la compresión | 200 |
| | - Después de la compresión | 205 |
| 3.1.4.- | Comentarios | 214 |
| 3.2.- | COMPRIMIDOS TIPO DC-1 | |
| 3.2.1.- | Composición | 215 |
| 3.2.2.- | Método de fabricación | 215 |
| 3.2.3.- | Resultados de los ensayos | 217 |
| | - Previos a la 1ª compresión | 217 |
| | - Después de la 1ª compresión | 217 |
| | - Después de la compresión | 226 |
| 3.2.4.- | Comentarios | 235 |
| 3.3.- | COMPRIMIDOS TIPO DC-1-R | |
| 3.3.1.- | Composición | 236 |
| 3.3.2.- | Método de fabricación | 237 |
| 3.3.3.- | Resultados de los ensayos | 240 |
| 3.3.4.- | Comentarios | 248 |
| 3.4.- | COMPRIMIDOS TIPO DC-2 | |
| 3.4.1.- | Composición | 249 |
| 3.4.2.- | Método de fabricación | 249 |
| 3.4.3.- | Resultados de los ensayos | 251 |
| | - Antes de la 1ª compresión | 251 |
| | - Antes de la 2ª compresión | 251 |

| | |
|---|-----|
| - Después de la compresión | 260 |
| 3.4.4.- Comentarios | 269 |
| 3.5.- COMPRIMIDOS TIPO VH-4 | |
| 3.5.1. Antecedentes | 270 |
| 3.5.2.- Composición | 273 |
| 3.5.3.- Método de fabricación | 273 |
| 3.5.4.- Resultados de los ensayos | 275 |
| - Antes de la compresión | 275 |
| - Después de la compresión | 283 |
| 3.5.5.- Comentarios | 292 |
| 3.6.- COMPRIMIDOS TIPO VH-5 | |
| 3.6.1.- Composición | 293 |
| 3.6.2.- Método de fabricación | 294 |
| 3.6.3.- Resultados de los ensayos | 295 |
| - Antes de la compresión | 295 |
| - Después de la compresión | 303 |
| 3.6.4.- Comentarios | 312 |
| IV.- ESTABILIDAD DE LOS COMPRIMIDOS | 315 |
| 1.- ESTUDIOS PREVIOS DE ESTABILIDAD | 315 |
| - Material y método | 315 |
| - Resultados y comentarios | 317 |
| 2.- ESTUDIO DEFINITIVO DE ESTABILIDAD | 321 |
| 2.1.- MATERIAL Y METODO | 321 |
| 2.2.- RESULTADOS | 330 |
| 2.2.1.- Ensayo isotérmico | 330 |
| - Inestabilidad química | 330 |
| - Inestabilidad física | 357 |
| 2.2.2.- Ensayo en ambiente del 80% de HR . | 382 |
| - Inestabilidad química | 382 |
| - Inestabilidad física | 389 |

| | |
|--|-----|
| 2.2.3.- Ensayo en condiciones normales | |
| (22°C y 60% HR) | 398 |
| - Inestabilida química | 398 |
| - Inestabilidad física | 404 |
| 2.3.- COMENTARIOS | 413 |
| CONCLUSIONES | 417 |
| BIBLIOGRAFIA | 425 |
| ANEXOS | 453 |

ASPECTOS TEORICOS

I.- INTRODUCCION

Dentro del programa general de desarrollo de nuevos fármacos corresponde al desarrollo galénico la elaboración de formas farmacéuticas que, además de garantizar que la sustancia medicamentosa producirá el efecto terapéutico deseado en el tiempo establecido, permitan una correcta dosificación y una presentación que facilite la conservación y administración de la misma.

El cumplimiento de estos objetivos, es decir, el llegar a la obtención de formas farmacéuticas idóneas con garantías de éxito para su comercialización, requiere un planteamiento coherente y secuencial de forma que los resultados obtenidos en cada etapa del desarrollo sirvan de base y punto de partida de la siguiente.

En la etapa de preformulación se lleva a cabo un profundo estudio del principio activo como tal materia prima y de

las alteraciones físicas y/o químicas que se puedan producir al asociarlo con las sustancias auxiliares que más frecuentemente se emplean en la elaboración de una forma farmacéutica.

Con la información aportada en esta fase se plantea y ejecuta la etapa de formulación, en la que, previa a la elección de los excipientes y del proceso tecnológico adecuado, se elaboran distintas formas de dosificación, con las que se realizan ensayos tanto " in vitro " como " in vivo " que permiten comprobar su viabilidad desde diferentes puntos de vista: tecnológico, biofarmacéutico y de estabilidad.

Con la selección de la forma farmacéutica definitiva finaliza el desarrollo galénico, dando paso a la fase de desarrollo industrial. Este cambio de escala en la producción requiere la optimización y la validación de procesos.

**II.- PROGRAMA DE LA FASE DE FORMULACION
DE COMPRIMIDOS**

1.- SELECCION DE EXCIPIENTES QUE INTERVENDRAN EN LA FORMULACION

La necesidad de incorporar excipientes, y las características de éstos vienen determinadas por las propiedades físico - químicas y de estabilidad del principio activo.

La mayoría de los materiales utilizados en farmacia no pueden ser comprimidos directamente debido a su escaso flujo y propiedades cohesivas. Por lo tanto hay que desarrollar formulaciones que satisfagan los siguientes requerimiento (1-7):

- 1.- Adecuado flujo en la tolva de la máquina de comprimir que proporcione un llenado uniforme de la matriz.

- 2.- Suficiente cohesividad para formar un comprimido adecuado al aplicarle una fuerza determinada.
- 3.- Propiedades lubricantes adecuadas para prevenir la adherencia a los elementos mecánicos.
- 4.- Uniformidad del contenido en principio activo en cada comprimido.
- 5.- Liberación adecuada del componente activo después de la administración del comprimido.
- 6.- Posibilidad de ser procesados en equipos de alta velocidad.

Generalmente, para conseguir estos requisitos, las sustancias activas requieren ser mezcladas con otros materiales (excipientes). Los excipientes de comprimidos tienen diferentes funciones y de acuerdo a éstas son clasificados en:

- Diluyentes.
- Aglutinantes.
- Disgregantes.
- Lubrificantes
 - . Lubrificantes
 - . Antiadherentes
 - . Deslizantes

Algunos excipientes pueden cumplir más de una función, por lo tanto no todos ellos deben de estar presentes en un comprimido.

Es esencial determinar la incompatibilidad química y física del principio activo con los excipientes elegidos para realizar la formulación definitiva, mediante estudios de preformulación.

Diluyentes

Además de la necesidad de aumentar la masa a comprimir y de la conveniencia de diluir los fármacos muy potentes, existe la posibilidad de incompatibilidad, física o química, entre principios activos químicamente incompatibles que impone una dilucción.

Las cualidades que debe tener un diluyente son las siguientes:

- Ser inerte.
- Composición uniforme y químicamente conocido.
- Buenas propiedades de flujo.

- Poco costoso.
- Hidrófilo.
- No tóxico.
- Insípido o de sabor tolerable.

Aglutinantes

La característica general de las soluciones aglutinantes es su alta tensión superficial, por ello se utilizan macromoléculas hidrodispersables capaces de formar geles fluidos (8,9).

Al secarse la solución aglutinante, debe sustituirse la película líquida por una de la macromolécula, fina, firme y elástica. Si la película resulta escasa o irregular, se produce la fragmentación de los granulos al comprimir. Si por el contrario, la cantidad añadida ha sido excesiva formando una película gruesa, el gránulo resultante será duro, necesitando alta presión a la hora de comprimir y de disolución muy prolongada.

Los aglutinantes pueden incorporarse al líquido humectante o bien mezclarlos en seco antes de la humectación.

Disgregantes

Son un grupo de sustancias que en contacto con el agua se disuelven, cambian de volumen o reaccionan químicamente, produciendo alteraciones en el comprimido que conducen a su disgregación (10,11).

Contrarrestan la acción de los aglutinantes y de las fuerzas aplicadas en la compresión.

Los disgregantes se pueden adicionar:

- Antes de la granulación.
- Incorporarlos al granulado ya seco.
- Parte en cada una de las ocasiones anteriores.

Para que produzca una desintegración completa del comprimido, es necesario que el desintegrante tenga un tamaño de partícula muy pequeño, preferentemente menor que el principio activo. Como consecuencia de su incorporación, suele dar una menor fluidez de la mezcla.

Lubrificantes

Los lubricantes en general, según la fricción que disminuyan, se subdividen en (8,9,12,13):

- Lubrificantes: disminuyen la fricción metal - metal.
- Antiadherentes: disminuyen la fricción comprimido - metal.
- Deslizantes: disminuyen la fricción interparticular.

Como regla general los lubricantes se adicionan al final del mezclado y deben de estar en el más fino estado de subdivisión que sea posible : a menor tamaño de partícula mayor es su eficacia, ya que han de formar una película fina rodeando al gránulo.

El principal problema derivado de la utilización de agentes lubricantes está en la velocidad de disolución del principio activo. Los lubricantes tensioactivos hidrófilos incorporados sobre gránulos hidrófobos aumentan la velocidad de disolución, mientras que sobre gránulos hidrófilos no la modifican. Los lubricantes no tensioactivos hidrófilos presentan un efecto contradictorio, no parecen influir en la velocidad de disolución, pero tienden a formar complejos no

absorbibles. Aunque los lubricantes hidrófobos disminuyan la velocidad de disolución al disminuir la superficie interfacial del contacto entre el fármaco y fluido acuoso, este efecto resulta despreciable para concentraciones inferiores al 1 por 100.

2.- PROCESOS DE FABRICACION

Hay tres procesos de fabricación fundamentales para la obtención de comprimidos:

- 1.- Compresión directa.
- 2.- Compresión previa granulación vía húmeda.
- 3.- Granulación por compresión (doble compresión).

La granulación vía húmeda es el método más antiguo y convencional, mientras que la compresión directa se ha desarrollado más modernamente sobre todo por el avance de los excipientes capaces de ser comprimidos directamente, con alta proporción de principio activo y dando comprimidos de considerable dureza.

La selección del mejor proceso de compresión está determinada por las propiedades del principio activo, su nivel de dosificación y los requerimientos económicos de la operación. En el desarrollo de una nueva formulación deben de ser incluidos tanto procesos en seco como de vía húmeda. Sin embargo la granulación vía húmeda debe descartarse cuando el

medicamento es sensible a la humedad y/o a la temperatura, cuando la separación del solvente es difícil o por la economía del proceso. La compresión directa resultará problemática cuando el principio activo se incluye en altas proporciones y fluye mal o es muy cohesivo.

2.1.- COMPRESION DIRECTA

El proceso de compresión directa requiere un excipiente aglutinante efectivo. Debe de tener buenas propiedades cohesivas en estado seco y ser capaz de unirse a otros materiales para dar una masa compacta con baja presión de la máquina de comprimir (2,6,14-16).

Deben de ser consideradas cuidadosamente las características físicas del principio activo para la selección del excipiente. Así en niveles altos de dosificación las características de flujo y compresibilidad del principio activo, influirán sobre el excipiente a utilizar.

Ventajas

Probablemente la mayor ventaja de este proceso sea la

economía de tiempo, mano de obra y capital. Solamente requiere dos o tres pasos (mezcla y compresión), los materiales están en proceso durante muy poco tiempo resultando difícil la contaminación y por lo tanto es sencillo conseguir buenas prácticas de fabricación, al ser más fácilmente validable y reproducible.

Inconvenientes

Probablemente el mayor obstáculo para este tipo de compresión, ha sido la predisposición de las personas encargadas de realizar nuevas formulaciones, hacia la compresión vía húmeda por su mejor conocimiento. No obstante este obstáculo en la industria está desapareciendo y es un proceso en alza.

Características del compuesto activo

En altos niveles de dosificación (50% del peso del comprimido) los polvos finos y particularmente cohesivos no son fácilmente compresibles por este método. Con un polvo cristalino, preferiblemente con buenas propiedades de flujo inherentes y con excipiente apropiado, se pueden obtener comprimidos conteniendo hasta un 80 - 85% de principio activo.

Las propiedades del principio activo son menos críticas en niveles de dosificación más bajos. Sin embargo el tamaño de partícula debe de estar en el rango de tamaño de partícula del excipiente elegido, para así obtener una homogeneidad del mezclado y contenido uniforme en el comprimido.

Excipientes

La elección del excipiente depende de la cantidad y características de compresión del principio activo. En niveles altos de dosificación, se elegirá un excipiente con alto potencial de dilucción. Mientras que en niveles bajos, el excipiente debe regir la homogeneidad y las características de compresión de la mezcla.

La adición de lubricante es muy importante , éste se incorporará tamizado, al final del mezclado. A menudo se incorporan deslizantes, principalmente con principios activos con inadecuadas propiedades de flujo.

Mezclado

El mezclado debe de ser capaz de producir una buena homogeneidad sin llegar a alterar el tamaño de partícula de los componentes de la formulación.

Los principios activos que se aglomeran , pueden ser mezclados primeramente con una porción (aproximadamente el 5%) de los excipientes y adicionarlo posteriormente al resto. Un método alternativo es disolver el principio activo en un disolvente volátil , mezclarlo con una parte o el total de los excipientes y eliminar el disolvente.

Todos los componentes , a excepción de los lubricantes, son adicionados al principio de la mezcla. Los lubricantes, previamente tamizados, se incorporan al polvo y se mezclan durante aproximadamente 5 a 10 minutos.

Cuando aparecen problemas de flujo, adhesión a los punzones etc, es aconsejable mezclar el principio activo previamente con lubricantes, antiadherentes y/o deslizantes y adicionar posteriormente el excipiente de compresión directa.

El sobremezclado del polvo puede producir el desmezclado o segregación de los componentes. El tiempo óptimo de mezclado debe de ser determinado con muestras de polvo.

2.2.- GRANULACION VIA HUMEDA

La granulación vía húmeda es el método más clásico para

convertir un polvo en gránulos, dándole un flujo y una cohesividad adecuados para ser comprimido (7,15-20).

Ventajas

- 1.- Las características físicas del principio activo no son , normalmente , importantes.
- 2.- Este proceso puede ser aplicado a una gran variedad de polvos.
- 3.- Pueden ser manejados polvos de muy baja densidad aparente.
- 4.- Un color puede ser facilmente dispersado de manera uniforme.

Inconvenientes

- 1.- Gran número de pasos en su procedimiento.
- 2.- Es un proceso que necesita tiempo, fundamentalmente en el secado.

- 3.- Alto número de horas de trabajo, equipo y costes de manufactura.
- 4.- Pérdidas de material durante el proceso.
- 5.- Posibilidad de contaminarse el producto en los diferentes pasos.
- 6.- No es aplicable con principios activos sensibles a la temperatura.
- 7.- Puede haber una lenta disgregación del granulado después que el comprimido se haya desintegrado.

Los pasos de una granulación via húmeda son los siguientes:

- 1.- Mezclado en seco de ciertos componentes del comprimido.

La operación de mezcla no presenta ningún problema de particular interés o dificultad. Es importante realizar una mezcla homogénea ya que de ello dependerá una uniformidad de

dosis al final del proceso.

Los excipientes que pueden añadirse en este paso son los diluyentes y aglutinantes . Los disgregantes y antiadherentes no son usualmente incorporados en el mezclado en seco. Los colorantes, si es que se utilizan, deben ser adicionados también en esta fase.

2.- Humectación con agua, líquidos orgánicos o una solución aglutinante.

El agua, solventes o una solución con aglutinante se adiciona lentamente y amasando continuamente para tener la seguridad de humectar por igual todo el polvo.

Se llega al punto final cuando al apelmazar en la mano queda una masa compacta y al apretarla se desmorona entre los dedos.

Si se humecta la masa demasiado, será difícil de manejar y al secarse dara gránulos muy duros que necesitaran altas fuerzas de compresión y el tiempo de disgregación del comprimido será elevado. Insuficiente líquido, dara como resultado unos gránulos pulverulentos y comprimidos blandos.

3.- Granulación de la masa húmeda.

La masa húmeda se fuerza a pasar por un tamiz para subdividirla en granulos. La cualidad granulométrica viene definida por dos factores: dimensión media del granulado y la dispersión en torno a esa media.

4.- Secado del granulado.

Al eliminar el líquido humectante del granulado hay que tener muy en cuenta la temperatura pues puede afectar a la estabilidad química del principio activo. También debe considerarse el tiempo de secado.

Cada mezcla de polvos, tiene un contenido de humedad de equilibrio a una temperatura y humedad determinada, que será el mínimo al que puede llegarse en el proceso de secado.

5.- Tamización del granulado seco para obtener un tamaño de partícula adecuado y homogéneo.

El granulado ya seco es reducido a un apropiado tamaño

para ser comprimido.

6.- Mezclado en seco del resto de los excipientes de la fórmula.

2.3.- DOBLE COMPRESION

Es un método, al igual que la compresión directa, vía seca. Son requeridos dos procesos de compresión: compactación y compresión definitiva (6,15,16,20).

Se realiza este proceso cuando no es posible utilizar ni la vía húmeda ni la compresión directa por las propiedades físicas y químicas del principio activo. Los principios activos que van altamente dosificados en los comprimidos, polvos muy finos que se aglomeran, con poco flujo o con propiedades cohesivas, lábiles a la humedad y/o al calor, son los candidatos para el proceso de granulación vía seca o doble compresión.

Compactación

El polvo mezclado es compactado en unos punzones de diámetro grande . Como son polvos con malas propiedades de flujo, son preferibles las máquinas rotatorias.

Para este proceso suele ser necesario el empleo de un lubricante.

La exfoliación y el descascarillamiento de los comprimidos son problemas que suelen surgir en la compactación. Pueden evitarse reduciendo la presión y/o la velocidad.

Compresión final

El material compactado es granulado a un tamaño de partícula adecuado (ver granulación vía húmeda) usando un tamiz o una granuladora.

El exceso de finos del proceso de granulación puede ser recompactado.

El resto de aditivos, como lubricantes y desintegrantes, son incorporados cuidadosamente al granulado y se realiza la compresión definitiva.

3.- ELABORACION DE DISTINTOS TIPOS DE COMPRIMIDOS

Se preparan pequeños lotes de comprimidos de diferentes formulaciones con el principio activo, que se evalúan mediante ensayos "in vivo" e "in vitro".

Los ensayos "in vitro" incluyen pruebas físicas y químicas tanto en los productos intermedios como en producto acabado.

Sobre los comprimidos ya elaborados se realizan los ensayos:

- Dimensiones, forma y color.
- Peso y variación de peso.
- Resistencia a la fractura.
- Friabilidad.
- Tiempo de desintegración.
- Contenido uniforme en principio activo.
- Velocidad de disolución.

Mediante estos ensayos se podrá:

- Establecer la naturaleza y cantidad apropiada de cada excipiente .
- Estudiar el peso, las dimensiones, forma y color más convenientes.
- Estudiar método de manufactura más adecuado y resolver posibles problemas de compresión.
- Comprobar si la disposición del principio activo en la forma de comprimidos puede afectar negativamente a la biodisponibilidad oral del mismo, dificultando su liberación.

Aquellos comprimidos que superen con éxito todos y cada uno de estos ensayos se someten a nuevos estudios "in vitro" (estabilidad) e "in vivo" (biodisponibilidad).

Los ensayos "in vivo" se realizan en animales para comprobar si los excipientes influyen positiva o negativamente en la biodisponibilidad del principio activo, es decir, si las diferentes formulaciones ensayadas son o no bioequivalentes.

Los resultados obtenidos en ambos tipos de ensayos conducen a la selección de una de las formas de dosificación con la que se realizan los estudios en humanos.

El paso de un nuevo fármaco desde la fase preclínica al estudio clínico del mismo es especialmente crítico. Constituye el salto fundamental que va a permitir la transformación del fármaco en medicamento o por el contrario, va a deshecharlo como tal.

4.- ESTUDIO DE ESTABILIDAD

El término estabilidad aplicado a un medicamento se refiere a la capacidad de éste para mantener sus características originales.

El objetivo fundamental de los estudios de estabilidad es, por un lado, conseguir un plazo de validez lo más dilatado posible para toda nueva especialidad y , por otro lado, poseer un conocimiento estadísticamente válido de la fecha de caducidad de todo medicamento, antes de su lanzamiento al mercado. La efectividad de todo estudio de estabilidad se alcanza únicamente cuando la investigación bibliográfica o teórica previa se complementa con la comprobación experimental correspondiente.

El estudio de estabilidad de todo nuevo medicamento debe constar de tres etapas:

1.- **Estudio bibliográfico.** Se recogerá, tratándose de un principio activo inédito, los datos relativos a productos químicos afines.

2.- **Estudio preliminar.** En base a estos datos preliminares debe de ser posible postular las formulaciones con perspectivas óptimas de estabilidad, capaces de su-

perar las pruebas definitivas.

3.- Estudio experimental definitivo para conocer con la máxima exactitud posible la estabilidad de la forma o formas farmacéuticas que se proyectan comercializar.

Las etapas a seguir para cubrir este estudio definitivo son:

- Preparación de minilotes experimentales de manera que su proceso de manufactura esté sujeto a todos los controles intermedios y finales establecidos para los futuros lotes comerciales.
- Estudio de estabilidad química, cuyo objetivo será calcular el tiempo de vida 90%.
- Estudio de estabilidad física.
- Estudio de estabilidad biológica. Se trata simplemente de comprobar la ausencia de desarrollo microbiano en las unidades de minilotes experimentales (21).

4.1.- INESTABILIDAD FISICA

Se denomina inestabilidad física a la alteración de las características galénicas de las formas farmacéuticas. Tanto desde el punto de vista farmacéutico como del terapéutico, ciertos cambios en las características físicas durante el almacenamiento pueden ser tan trascendentales como la descomposición química (22,23).

Tingstad (21) destacó la importancia de la estabilidad física de un medicamento basándose principalmente en tres razones:

- 1.- **Aspecto** El medicamento debe presentarse de manera agradable. Cualquier alteración, como por ejemplo color, producirá desconfianza en relación a la calidad del preparado.
- 2.- **Regularidad de la dosificación.** Se debe tener la seguridad de que el paciente recibe siempre la misma dosis.
- 3.- **Disponibilidad fisiológica del principio activo.** Los principios activos deben quedar disponibles para que actúen en el momento y lugar previstos, es decir, no pueden ser retenidos por los excipientes.

Envejecimiento acelerado

Los factores externos que pueden aplicarse en un ensayo de estabilidad física son varios (temperatura, humedad, centrifugación, luz etc.). Sin embargo, no puede establecerse la relación correspondiente entre factor externo y tiempo, y entre intensidades de la alteración y tiempo, que permita extrapolar y calcular la estabilidad del preparado en condiciones ambientales.

Estos ensayos, si no permiten una predicción del tiempo de estabilidad física, si permiten asegurar la estabilidad en unas condiciones ambientales previsibles y conseguir de esta manera la selección de la forma idónea para soportarlas (24-30).

4.2.- INESTABILIDAD QUIMICA

Se denomina inestabilidad química de un medicamento a la descomposición de un principio activo durante el período de almacenamiento, con la consiguiente aparición del producto o productos de descomposición (31,32).

La descomposición de un principio activo tiene lugar a través de reacciones químicas, siendo las principales:

- Hidrólisis.
- Oxidación.
- Fotolisis.
- Racemización.
- Descarboxilación.
- Polimerización.
- Descomposición enzimática.
- Reacción de Maillard.

Unicamente se va a hablar en este apartado de la hidrólisis por ser la presunta vía de degradación del lobuprofeno.

Hidrólisis

La humedad es una de las causas más frecuentes de alteración de medicamentos, especialmente en las formas sólidas y constituye uno de los problemas para su conservación. En

todas las formas de dosificación sólidas hay cierta humedad libre, proveniente de excipientes, aditivos o del mismo principio activo. En los comprimidos debe de haber un pequeño porcentaje de humedad requerido para una buena compresión (33).

La humedad puede afectar tanto a las características físicas como químicas. Las sustancias conteniendo funciones químicas susceptibles de hidrólisis, pueden ser destruidas por efecto de la humedad. La humedad también aumenta la facilidad de oxidación de algunas sustancias ya que el oxígeno atmosférico disuelto es más activo que en estado gaseoso.

La hidrólisis de una molécula lleva consigo la ruptura de un enlace covalente. La mayoría de las veces esta reacción ocurre por efecto de una acción catalítica que desencadena y sostiene la reacción.

Estos catalizadores son sustancias de naturaleza polar, así habrá varios tipos de hidrólisis:

- Alcalina. Reacción irreversible.
- Ácida. En ésteres, esta reacción es reversible.
- Con intermediarios.

- Intramolecular.

La velocidad de hidrólisis queda reducida a la ecuación:

$$\frac{d [\text{ medicamento }]}{dt} = - K [\text{ medicamento }]$$

K = velocidad específica aparente.

Dicha ecuación es la expresión cinética de una reacción de primer orden. La velocidad de hidrólisis depende de la constante de velocidad de reacción que es función de la temperatura, pH y presencia de catalizadores. En el caso de formas farmacéuticas sólidas, la velocidad de hidrólisis y la extensión o cuantía en que ésta tiene lugar depende también de la humedad.

El agua que se encuentra en las formas sólidas actúa como vector de reacciones químicas entre el medicamento y los

excipientes, formándose soluciones sobresaturadas que pueden modificar notablemente la fuerza iónica y el pH. También se modifica el orden de la reacción, siendo típica la reacción en estado sólido de primer orden o pseudo primer orden (dependiendo de la concentración del principio activo, no del agua) llegando a ser de orden cero (independiente de la concentración de agua y principio activo) porque hay saturación (29,34-36).

4.2.1.- Cinética química

En la degradación de formas sólidas, las cinéticas más comunes son (37-41):

- Orden cero.
- Primer orden.
- Pseudo primer orden.

Aunque también han sido observadas reacciones más complejas. No obstante, para el cálculo de vida media donde los cambios de concentración no difieren en un 10 - 20 %, la

diferencia entre órdenes es difícilmente detectable.

Reacción de orden cero

La velocidad de reacción no se afecta por la concentración de las sustancias reaccionantes. Se escribe matemáticamente:

$$C_t = C_o - Kt$$

C_t = Concentración después de un tiempo t .

C_o = Concentración inicial.

K = Constante de velocidad de la reacción.

Las expresiones de la vida media ($t_{1/2}$) y tiempo de reducción al 90 % (t_{90}) son:

$$t_{1/2} = \frac{0,5 * C_o}{K}$$

$$t_{90} = \frac{0,1 * C_0}{K}$$

Reacción de primer orden

or

La velocidad de la reacción depende de la concentración de un reactivo, la velocidad del proceso disminuirá al avanzar la reacción.

La reacción puede escribirse:

$$\ln C_t = \ln C_0 - Kt$$

Siendo C_t , C_0 y K similar al apartado anterior.

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K}$$

$$t_{90} = \frac{0,105}{K}$$

Reacción de pseudo primer orden

La velocidad de reacción depende de la concentración de dos reactivos pero la reacción bimolecular que tiene lugar es similar a una reacción de primer orden, por ejemplo, cuando un reactivo está presente en mayor cantidad que el otro o cuando el primero mantiene una concentración constante en relación con el segundo. De esta manera, uno de los reactivos parece controlar la velocidad de la reacción, aunque estén presente dos de ellos (42,43).

4.2.2.- Envejecimiento acelerado

La determinación experimental a temperatura ambiente de la velocidad específica de la reacción, requiere una gran cantidad de tiempo, pues es necesario observar un porcentaje de degradación apreciable. Para acortar este tiempo se recurre, a calcularla a partir de las velocidades obtenidas a

temperaturas elevadas en un corto período de tiempo.

Los principios de la cinética química para la predicción de la estabilidad de principios activos, está basada en el hecho de que la velocidad de reacción es proporcional al número de colisiones por unidad de tiempo. Para que una colisión sea eficaz es necesario que las moléculas que en ella participan tengan una energía determinada llamada energía de activación (E). La frecuencia total de encuentros entre dos moléculas reaccionantes se denomina factor de frecuencia (A).

Así la constante de velocidad de reacción puede expresarse por la ecuación de Arrhenius:

$$K = A e^{-E/RT}$$

o su forma logarítmica:

$$\ln K = \ln A - \frac{E}{RT}$$

R = Constante general de los gases.

A = Factor de frecuencia.

E = Energia de activación.

T = Temperatura absoluta.

Conocidos los valores de K a varias temperaturas elevadas, pueden determinarse los parámetros A y E , y así se calcula la constante de velocidad de la reacción de degradación a la temperatura ambiente.

Sabiendo esta constante de velocidad y el orden de la reacción que se produce, se determina el valor de t_{90} a partir del cual se hace la previsión del periodo de validez que deberá ser posteriormente confirmado o rectificado mediante los correspondientes ensayos a tiempo real (44-50).

III.- LOBUPROFENO

1.- CARACTERISTICAS GENERALES

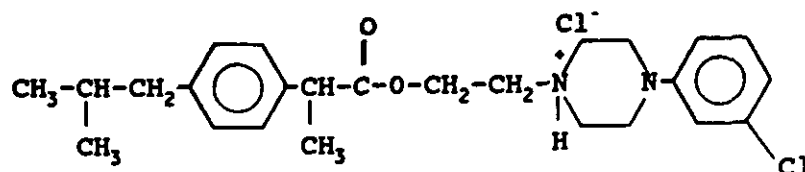
El lobuprofeno es un producto de síntesis de Laboratorios Juste, S.A.Q.F., nacido a partir de la selección de una serie de sustancias dotadas de propiedades analgésicas, periféricas y centrales, con un nivel toxicológico relativo que le dota de una buena tolerancia (51,52).

En la molécula de Lobuprofeno destacan dos estructuras perfectamente definidas, unidas entre si por un enlace ester:

Acido 2 - (4 - isobutilfenil) - propiónico: (Ibuprofeno)
-- 2 - [4 - (3 - clorofenil) - 1 - piperazinil] etanol:
(cloroalcanol)

LOBUPROFENO

Fórmula desarrollada:



Clorhidrato de 2 - (4 - isobutilfenil) propionato de 2 -
[4 - (3 - clorofenil) - 1 - piperazinil] etilo

Fórmula empírica: C₂₅ H₃₄ Cl₂ N₂ O₂

Peso molecular: 465.

El lobuprofeno se hidroliza "in vivo" dando ibuprofeno y cloroalcohol.

2.- ACCION FARMACOLOGICA

Existen datos experimentales que demuestran que ambos

productos de hidrólisis actúan por mecanismos diferentes. Los derivados del ácido arilpropiónico (ibuprofeno) actúan por mecanismos periféricos, presentando efectos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos que están mediados por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (53,54).

Por contra, el cloroalcohol presenta propiedades analgésicas probablemente debidas a la actuación sobre mecanismos serotoninérgicos, o bien, a la interrelación entre mecanismos serotoninérgicos y opiáceos, dado el carácter de agonistas serotoninérgicos que exhiben los derivados fenil piperazinil alcoholes. Si bien, no puede descartarse el hecho de una acción directa sobre vías opiáceas dada la inhibición que se produce del efecto analgésico del lobuprofeno tras la administración de naloxona.

Es precisamente esta actividad central la que dota al lobuprofeno de unas características claramente diferentes del resto de los analgésicos no narcóticos existentes en el mercado.

Independientemente de su actividad principal analgésica, el lobuprofeno exhibe otra serie de acciones que le dotan de un perfil farmacológico característico.

En primer lugar, la actividad antiinflamatoria del lobuprofeno es prácticamente irrelevante cuando se compara con

ibuprofeno. Este hecho no es de sorprender, ya que la esterificación de derivados fenilpiperazinil - alcoholes con otros agentes antiinflamatorios (ácido quinoleín) conduce a compuestos con mayor poder analgésico y con propiedades antiinflamatorias más reducidas, siendo, además, menor su potencial ulcerogénico.

En efecto, dosis equimoleculares de lobuprofeno e ibuprofeno demuestran que el índice de ulcerogénesis del lobuprofeno (I.U. = 2,89) es sensible y significativamente inferior al del ibuprofeno (I.U. = 6,33). El posible mecanismo es el incremento en la producción, por parte del lobuprofeno, en la producción de moco gástrico, del orden de un 22 % frente a controles; el ibuprofeno lo disminuye en un 2 %. Por otra parte, el ibuprofeno eleva la producción de ácido clorhídrico en un 167 % respecto al control, viéndose incrementado en tan sólo un 66% por el lobuprofeno (55,56).

En cuanto a su toxicidad a dosis múltiples (10, 66 y 400 mg/kg de lobuprofeno), administrados en la rata (2 y 6 meses), así como en el perro (6 meses), demuestran que el lobuprofeno, pese a los elevados niveles de dosificación, es un fármaco tolerable desde el punto de vista de sus efectos adversos, manifestándose éstos especialmente a la dosis más elevada, afectando al tracto gastrointestinal de forma menos lesiva que otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, y al eje hepatorenal, probablemente como respuesta a la sobre-

carga metabólica y depuradora a que se someten estos órganos con dosis elevadas y tiempos prolongados de administración del producto.

Por lo demás, en lo que se refiere a la farmacología general del lobuprofeno es destacable señalar que el producto no afecta parámetros biológicos básicos como temperatura corporal, electrocardiograma, tensión arterial, frecuencia cardíaca, etc., mostrando una cierta actividad sedante que puede coadyuvar al efecto analgésico observado.

3.- ESTUDIOS FARMACOCINETICOS

3.1.- FARMACOCINETICA EN RATA

Se ha estudiado simultáneamente la farmacocinética de los dos productos resultantes de la hidrólisis, después de la administración intravenosa y oral de una dosis única de 13 mg/kg de ($^3\text{H}/^{14}\text{C}$) - lobuprofeno a ratas (57).

Los datos de concentración plasmática / tiempo de los productos de hidrólisis (^3H -ibuprofeno y ^{14}C -cloroalcanol), durante el rango de tiempos estudiados (0 - 168h) se ajustaron a un modelo bicompartimental abierto (figuras 1 y 2).

Los parámetros farmacocinéticos de ^3H -ibuprofeno y ^{14}C -cloroalcanol obtenidos a partir de los datos de concentración plasmática / tiempo tras la administración i.v. y oral de (^3H / ^{14}C) - lobuprofeno se recogen en la tabla I.

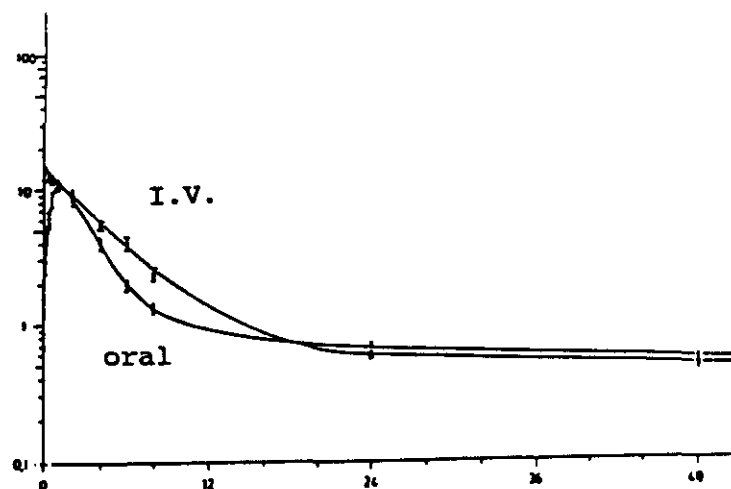


Figura 1: Concentración plasmática de ^3H ibuprofeno en función del tiempo tras la administración I.V. y oral de (^3H / ^{14}C) lobuprofeno.

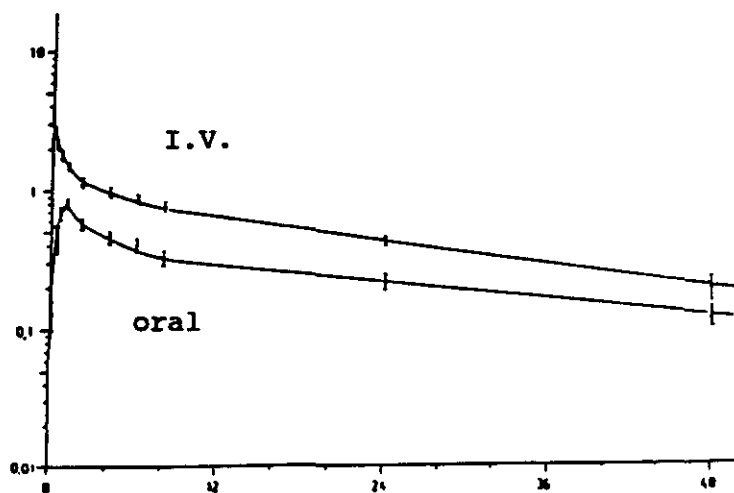


Figura 2: Concentración plasmática de ^{14}C -cloroalcanol en función del tiempo tras la administración I.V. y oral de (^3H / ^{14}C) lobuprofeno.

| Parámetros farmacocinéticos | I.V. | | Oral | |
|------------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| | ³ H-Ibuprofeno | ¹⁴ C-Cloroalcanol | ³ H-Ibuprofeno | ¹⁴ C-Cloroalcanol |
| A ₁ (μg/ml) | 13,36 | 1,81 | 20,38 | 0,91 |
| A ₂ (μg/ml) | 0,75 | 0,64 | 0,83 | 0,26 |
| A ₃ (μg/ml) | -- | -- | 21,22 | 1,17 |
| Dosis (mg) | 1,18 | 1,60 | 1,13 | 1,52 |
| α (h ⁻¹) | 0,24 | 0,40 | 0,46 | 0,40 |
| β (h ⁻¹) | 0,0108 | 0,0204 | 0,0106 | 0,0130 |
| K _a (h ⁻¹) | -- | -- | 1,88 | 2,08 |
| V _c (l) | 0,0836 | 0,6531 | 0,0484 | 0,8314 |
| V _p (l) | 0,4186 | 1,2704 | 0,4635 | 2,1960 |
| V _{ss} (l) | 0,5022 | 1,9235 | 0,5119 | 3,0274 |
| K ₁₂ (h ⁻¹) | 0,1150 | 0,2326 | 0,2694 | 0,2615 |
| K ₂₁ (h ⁻¹) | 0,0230 | 0,1196 | 0,0282 | 0,0990 |
| K ₁₀ (h ⁻¹) | 0,1138 | 0,0682 | 0,1730 | 0,0525 |
| AUC (mg x l ⁻¹ x h) | 125,10 | 35,90 | 113,32 | 22,72 |
| Cl (l/h) | 0,0095 | 0,0446 | 0,0084 | 0,0437 |
| K ₁₂ /K ₂₁ | 5,01 | 1,94 | 9,56 | 2,64 |
| K ₁₂ /K ₁₀ | 1,02 | 3,41 | 1,56 | 4,98 |
| K ₂₁ /K ₁₀ | 0,20 | 1,75 | 0,16 | 1,88 |
| C _{máx} (μg/ml) | -- | -- | 16,64 | 1,06 |
| T _{máx} (h) | -- | -- | 1,40 | 1,81 |
| F | -- | -- | 0,91 | 0,64 |

Tabla I: Parámetros farmacocinéticos de ³H-ibuprofeno y ¹⁴C-cloroalcanol tras la administración I.V. y oral de (³H / ¹⁴C)-lobuprofeno en rata.

La distribución es un proceso más rápido que la eliminación ($K_{12} / K_{10} > 1$) para ambos metabolitos. Por otra parte, está favorecida la distribución hacia el compartimento periférico, ya que $K_{12} > K_{21}$ y además $V_p > V_c$, para ambas vías de administración.

Los valores de las constantes de disposición lenta (β) y del aclaramiento (Cl) mostraron que la eliminación es un proceso relativamente lento para ambos productos.

Después de la administración oral de ($^3H/^{14}C$) - lobufeno, la biodisponibilidad de ambos metabolitos fueron: $F(^3H - \text{ibuprofeno}) = 0,91$ y $F(^{14}C - \text{cloroalcanol}) = 0,64$; y el t_{max} se alcanzó en ambos casos entre 1 -2 horas.

Para ambas rutas de administración, el 3H -ibuprofeno se excretó fundamentalmente en la orina (57 - 65 %) , mientras que sólo una pequeña fracción de ^{14}C - cloroalcanol (21 - 33 %) se excretó por esta vía (figuras 3 y 4).

Los parámetros farmacocinéticos de la excreción urinaria, calculados a partir de los valores de porcentaje de dosis que queda por excretar / tiempo, se dan en la tabla II. El proceso de excreción urinaria puede describirse mediante una ecuación biexponencial, ya que se caracteriza por una primera fase de eliminación muy rápida (0 - 24 h) y una segunda fase muy lenta (24 - 168 h).

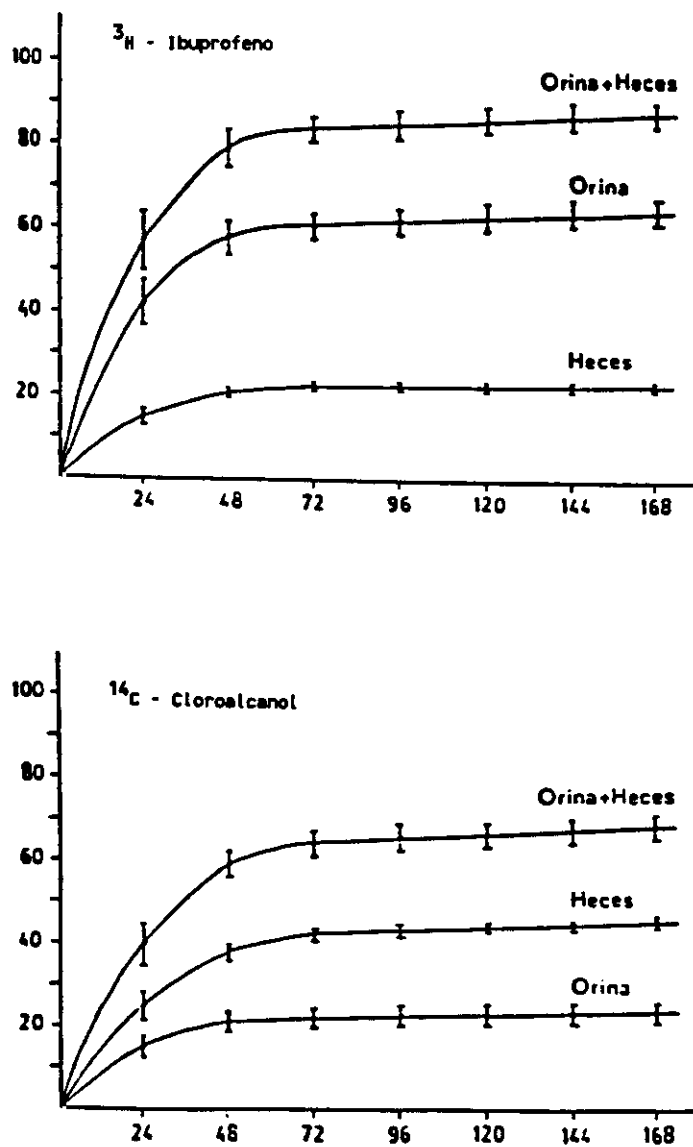


Figura 3: Excreción acumulada tras la administración oral de (^3H / ^{14}C)-lobuprofeno en ratas.

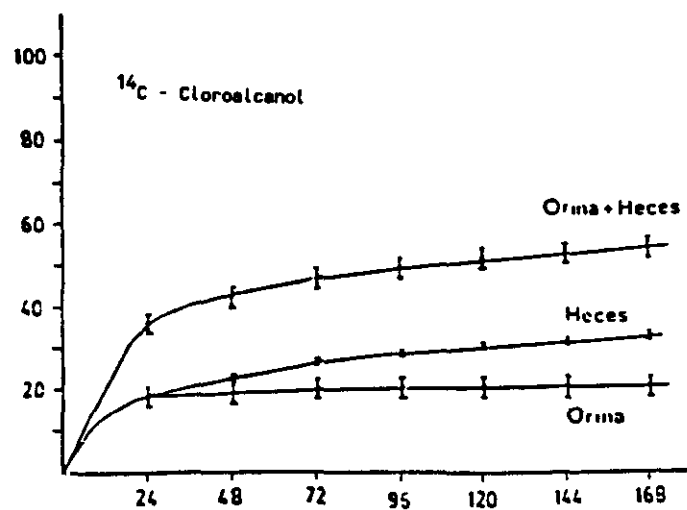
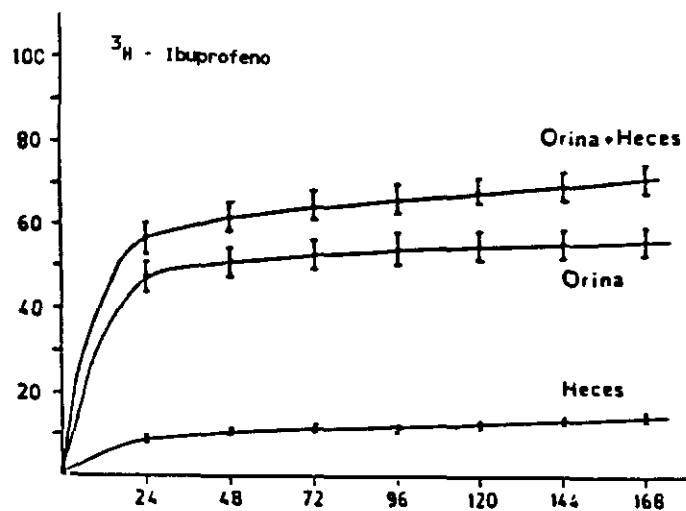


Figura 4: Excreción acumulada tras la administración I.V. de (^3H / ^{14}C)-lobuprofeno en ratas.

| Parámetros | I.V. | | Oral | |
|------------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| | ³ H-Ibuprofeno | ¹⁴ C-Cloroalcanol | ³ H-Ibuprofeno | ¹⁴ C-Cloroalcanol |
| U ₁ | 78,98 | 22,48 | 82,94 | 39,64 |
| U ₂ | 14,28 | 5,89 | 16,18 | 3,87 |
| K _{u1} (h ⁻¹) | 0,17 | 0,18 | 0,12 | 0,13 |
| K _{u2} (h ⁻¹) | 0,0226 | 0,0267 | 0,0221 | 0,0220 |

Tabla II: Parámetros farmacocinéticos de excreción urinaria de ³H-ibuprofeno y ¹⁴C-cloroalcanol tras la administración I.V. y oral de (³H / ¹⁴C)-lobuprofeno en ratas.

En contraste con la excreción urinaria, el ^{14}C - clo-roalcanol se excretó principalmente en las heces (35 - 45 %), mientras que una fracción muy pequeña de ^3H -ibuprofeno se eliminó por esta ruta.

El análisis estadístico de los resultados obtenidos en ratas machos y hembras, no mostró diferencias significativas.

3.2.- ESTUDIO EN PERRO DE LA BIODISPONIBILIDAD DEL LOBUPROFENO EN COMPRIMIDOS

Con los distintos tipos de comprimidos desarrollados en la parte experimental de esta tesis, se realizan ensayos de biodisponibilidad en animales de experimentación (58).

Se procedió a estudiar la farmacocinética del metabolito ácido del lobuprofeno (ibuprofeno) tras la administración oral, a dosis únicas, de los comprimidos que contienen 150 mg de lobuprofeno. Se utilizan 6 perros hembras Beagle.

Los comprimidos empleados en el ensayo fueron los denominados:

- Fórmula DC-1
- Fórmula DC-1-R
- Fórmula VH-5
- Fórmula CD-1

Su composición y sus características son las que se describen en los apartados correspondientes del desarrollo experimental.

En las tablas III-IV se presentan los valores medios de concentración plasmática de ibuprofeno obtenidos tras la administración de los comprimidos de lobuprofeno así como el error estandar de la media (E.S.M.) y el número de datos utilizados. La representación gráfica de estos valores medios se encuentran en las figuras 5 - 8.

A veces se observa, en algún perro, que los niveles plasmáticos de ibuprofeno sufren una elevación a las 24 horas sobrepasando , en ocasiones, los niveles máximos obtenidos tras las primeras horas de administración (zona de máxima absorción). Este hecho podría ser explicado mediante la existencia de un ciclo enterohepático, ya que el lobuprofeno

una vez absorbido se hidroliza produciendo ibuprofeno y cloroalcanol, el ibuprofeno se excreta por bilis, pero dado que los animales están en ayunas, el esfínter de Oddi permanece contraído, produciéndose una acumulación de ibuprofeno en la vesícula biliar. Cuando el animal ingiere comida (8 horas después de la administración), se produciría una liberación al duodeno del contenido de la vesícula biliar con posterior reabsorción del ibuprofeno y la consiguiente elevación de los niveles plasmáticos de este metabolito del lobuprofeno.

Los valores de biodisponibilidad calculados (una vez obtenido el AUC para cada formulación así como para la administración intravenosa) para las formulaciones ensayadas y recogidos en la tabla VII, refuerzan la existencia de un ciclo enterohepático, ya que si bien los valores de biodisponibilidad para las 8 primeras horas (F^{0-8}) son menores a la unidad, los calculados utilizando los datos de todo el período de muestreo (F^{0-31}) son superiores a la unidad, lo que sería imposible de explicar sin la existencia de un ciclo enterohepático.

No existen diferencias estadísticamente significativas para la biodisponibilidad obtenida tras la administración de las diferentes formulaciones de lobuprofeno ni para el resto de los parámetros farmacocinéticos calculados.

| TIEMPO (h) | CONCENTRACION (μ g/ml) | E.S.M. | N |
|---------------|--------------------------------|--------|---|
| 0,5 | 1,712 | 0,593 | 4 |
| 1 | 3,658 | 0,758 | 6 |
| 1,5 | 4,583 | 1,329 | 6 |
| 2 | 5,362 | 1,528 | 6 |
| 3 | 5,452 | 1,906 | 6 |
| 4 | 5,363 | 2,123 | 6 |
| 5 | 4,616 | 1,974 | 6 |
| 6 | 3,304 | 1,398 | 6 |
| 7 | 2,326 | 0,949 | 6 |
| 8 | 1,135 | 0,368 | 6 |
| 24 | 2,643 | 0,674 | 6 |
| 31 | 1,762 | 0,785 | 6 |

Tabla III: Concentraciones plasmáticas medias de ibuprofeno tras la administración de un comprimido DC-1.

| TIEMPO (h) | CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$) | E.S.M. | N |
|---------------|---------------------------------------|--------|---|
| 0,5 | 0,339 | 0,209 | 4 |
| 1 | 2,489 | 0,621 | 5 |
| 1,5 | 4,359 | 0,783 | 6 |
| 2 | 5,421 | 1,298 | 6 |
| 3 | 6,985 | 1,762 | 6 |
| 4 | 6,830 | 1,751 | 6 |
| 5 | 5,453 | 1,498 | 6 |
| 6 | 3,688 | 1,102 | 6 |
| 7 | 2,515 | 0,864 | 6 |
| 8 | 2,255 | 0,904 | 6 |
| 24 | 2,416 | 1,115 | 6 |
| 31 | 0,930 | 0,520 | 5 |

Tabla IV: Concentraciones plasmáticas medias de ibuprofeno tras la administración de un comprimido DC-1-R.

| TIEMPO (h) | CONCENTRACION (μ g/ml) | E.S.M. | N |
|---------------|--------------------------------|--------|---|
| 0,5 | 1,332 | 1,022 | 3 |
| 1 | 2,413 | 0,935 | 6 |
| 1,5 | 2,354 | 0,847 | 6 |
| 2 | 4,431 | 1,028 | 6 |
| 3 | 6,675 | 1,183 | 6 |
| 4 | 6,512 | 0,976 | 6 |
| 5 | 6,707 | 1,511 | 6 |
| 6 | 5,682 | 1,742 | 6 |
| 7 | 4,404 | 1,775 | 6 |
| 8 | 3,020 | 1,302 | 6 |
| 24 | 2,224 | 1,084 | 6 |
| 31 | 0,910 | 0,373 | 5 |

Tabla V: Concentraciones plasmáticas medias de ibuprofeno tras la administración de un comprimido VH-5.

| TIEMPO (h) | CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$) | E.S.M. | N |
|---------------|---------------------------------------|--------|---|
| 0,5 | 0,910 | 0,477 | 5 |
| 1 | 3,867 | 1,461 | 6 |
| 1,5 | 5,377 | 1,823 | 6 |
| 2 | 6,404 | 1,933 | 6 |
| 3 | 6,005 | 1,487 | 6 |
| 4 | 4,830 | 1,349 | 6 |
| 5 | 4,090 | 1,200 | 6 |
| 6 | 3,270 | 0,794 | 6 |
| 7 | 2,514 | 0,577 | 6 |
| 8 | 1,880 | 0,502 | 6 |
| 24 | 2,278 | 0,769 | 6 |
| 31 | 1,026 | 0,423 | 6 |

Tabla VI: Concentraciones plasmáticas medias de ibuprofeno tras la administración de un comprimido CD-1.

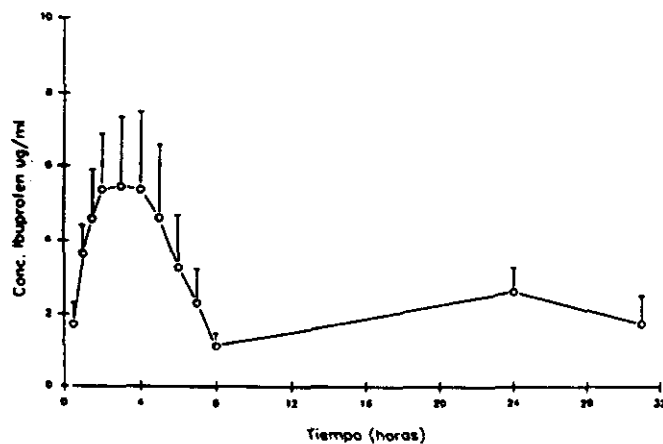


Figura 5: Niveles plasmáticos medios de ibuprofeno tras la administración de un comprimido DC-1.

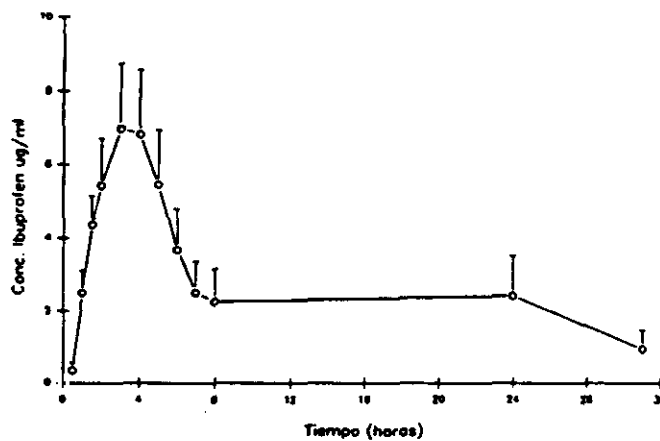


Figura 6: Niveles plasmáticos medios de ibuprofeno tras la administración de un comprimido DC-1-R.

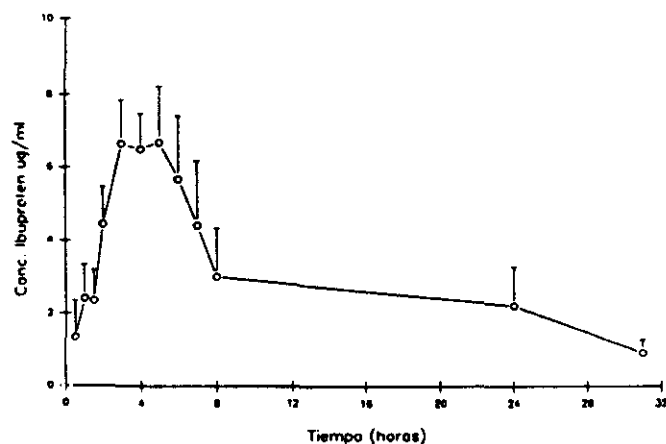


Figura 7: Niveles plasmáticos medios de ibuprofeno tras la administración de un comprimido VH-5.

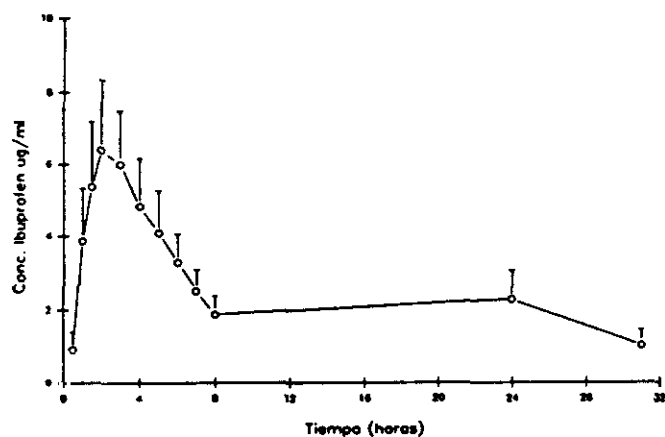


Figura 8: Niveles plasmáticos medios de ibuprofeno tras la administración de un comprimido CD-1.

LOBUPROFENO

| COMPRIMIDOS TIPOS | PARAMETROS | | | | | | |
|----------------------|------------|-------|------------------|------------------|----------------|------|------|
| | 0-8 | 0-31 | C _{max} | t _{max} | K _a | 0-8 | 0-31 |
| | AUC | AUC | | | | F | F |
| | (µg/ml *h) | | | | | | |
| DC-1 | 30,63 | 76,27 | 5,45 | 3 | 0,91 | 0,61 | 1,24 |
| DC-1-R | 34,26 | 83,34 | 6,98 | 3 | 0,80 | 0,68 | 1,35 |
| VH-5 | 37,86 | 90,78 | 6,71 | 5 | 0,51 | 0,75 | 1,47 |
| CD-1 | 31,53 | 76,36 | 6,40 | 2 | 1,10 | 0,62 | 1,24 |
| IV | 25,58 | 30,89 | ---- | - | ---- | ---- | ---- |

Talba VII: Parámetros farmacocinéticos calculados con los valores medios de concentración de ibuprofeno en las distintas formulaciones de lobuprofeno.

4.- ESTUDIOS DE PREFORMULACION

De los resultados de la fase de preformulación, son las características de solubilidad del fármaco objeto de estudio, las que permiten decidir sobre la conveniencia o no de desarrollar una forma farmacéutica líquida en disolución.

Por otro lado, si se decide llevar a cabo el desarrollo de comprimidos, a la hora de elegir un método de compresión y los excipientes que acompañan a un principio activo, en este caso al lobuprofeno, hay que fijarse en una serie de antecedentes que pueden resumirse y enumerarse de forma siguiente:

- 1.- Propiedades de flujo del lobuprofeno.
- 2.- Características de estabilidad en estado sólido del lobuprofeno.
- 3.- Compatibilidad principio activo - excipiente.

4.1.- CARACTERISTICAS DE SOLUBILIDAD

Es una molécula de escasa hidrosolubilidad, por su ele-

vada lipofilia tanto en base como en forma de clorhidrato. Esta baja solubilidad en disolventes acuosos se manifiesta inclusive a pH muy bajos en los que existe una mayor posibilidad de ionización, dado su caracter debilmente básico (51,52).

Con la presencia de agentes solubilizantes en el medio acuoso no se consigue aumentar la solubilidad por encima de 0,025 % p/v, lo que supone un grave inconveniente en la preparación de formas líquidas en solución, tanto de uso oral como parenteral. Por todo esto , se considera que la forma farmacéutica de comprimidos es la que presenta mejores perspectivas de viabilidad.

4.2.- PROPIEDADES DE FLUJO

La fluidez del material a comprimir es un parámetro crítico para el proceso de compresión y depende de ciertas características físicas del mismo como son forma, tamaño de partícula, densidad aparente y compresibilidad.

Es necesario un buen flujo del polvo para llevar a cabo de forma eficiente las operaciones de mezcla y para conseguir una aceptable uniformidad de peso del comprimido acabado.

El lobuprofeno posee las siguientes propiedades físicas:

Forma: Placas y agujas.

Diámetro medio aritmético: 138,3 μm .

Densidad aparente: 0,4907 g/ml.

Densidad real: 1,2802 g/ml..

Índice de Carr de compresibilidad: 31,79 %.

Ángulo de reposo: 48,32 °.

Porosidad: 61,67 %.

Todos los valores hacen considerar al lobuprofeno como material de malas propiedades de flujo.

4.3.- CARACTERÍSTICAS DE ESTABILIDAD EN ESTADO SÓLIDO

El mecanismo de degradación en estado sólido es, generalmente, complejo y difícil de dilucidar. Estas reacciones cursan con lentitud lo que hace frecuente emplear para su estudio, condiciones extremas de almacenamiento que permitan realizar, de forma rápida, una previsión de la estabilidad en condiciones normales.

Los procesos de degradación inducidos o favorecidos por la presencia de agua se estudian con distintos ambientes de humedad relativa controlada.

La fotolabilidad se determina mediante la irradiación del producto con fuentes de iluminación de diferente longitud de onda.

La estabilidad en estado sólido del lobuprofeno se estudió en las siguientes condiciones:

- 1.- Efecto de la temperatura elevada: 50°C.
- 2.- Efecto de la temperatura y humedad: - 40°C 75% Hr
- 22°C 65% Hr
- 3.- Efecto de la luz.

1.- Efecto de la temperatura elevada. Se mantuvo a 50°C durante 50 días lobuprofeno en estado sólido, no encontrándose significativo el coeficiente de correlación entre el tiempo y la concentración de principio activo ($p = 0,95$).

2.- Efecto de la temperatura elevada y la humedad. En condiciones de 40°C y 75% de humedad relativa se mantuvo el lobuprofeno 56 días, no habiéndose encontrado correlación significativa, es decir no se aprecia degradación alguna.

A 22°C y 65% de humedad relativa, se mantuvo 60 meses encontrándose un t_{90} de 243 meses.

3.- Efecto de la luz. Las conclusiones de este ensayo fueron que se deben tener precauciones con las radiaciones que contengan en su espectro la longitud de onda de 366 nm (luz solar directa y difusa) sobre todo en largos períodos de tiempo. Esto hace pensar en un posible recubrimiento de los comprimidos y así evitar este efecto nocivo de la luz.

4.4.- COMPATIBILIDAD PRINCIPIO ACTIVO-EXCIPIENTE

La elaboración de comprimidos de una sustancia medicamentosa conlleva, habitualmente, la utilización de diferentes sustancias auxiliares que, al estar en contacto directo con el principio activo, pudieran afectar a su estabilidad física y química. Es, pues, necesario para la selección de los excipientes que intervendrán en la forma farmacéutica final, el conocimiento de estas posibles interacciones.

Generalmente estas mezclas se almacenan en condiciones forzadas de humedad y temperatura para detección de posibles incompatibilidades.

4.4.1.- Con líquidos de granulación

Se prepararon disoluciones de lobuprofeno en una serie de disolventes usados comunmente en granulación vía húmeda, se mantuvieron a 45°C y se calcula con los valores de t_{90} a esta temperatura (Tabla VIII) de los que se concluye que podría ser utilizado cualquiera de los disolventes estudiados en la granulación vía húmeda del lobuprofeno.

4.4.2.- Con excipientes

En los estudios de preformulación del lobuprofeno se comprobó la compatibilidad del principio activo con los excipiente citados a continuación:

- Goma arábica.
- Kollidon K30
- Kollidon K25

- Gelatina
- Estearato de magnesio
- Talco
- Lauril sulfato sódico
- Fosfato bicálcico anhidro
- Lactosa monohidrato
- Almidon de maíz
- Avicel pH 101

En este estudio se mantuvieron las mezclas de lobuprofeno - excipiente a 50°C durante 5 meses, 40°C y 75% de humedad relativa durante 2 meses y 22°C y 65% de HR un tiempo de 30 meses. Al final del estudio se calculó el t_{90} en aquellos casos en que se observó una degradación significativa, cuyos valores se recogen en la tabla (IX).

| DISOLVENTE | t_{90} (días) - 45°C |
|--------------------------|------------------------|
| Agua : Etanol 50 : 50 | 17 |
| Metanol | 41,7 |
| Etanol | 79,7 |
| Isopropanol | 109,7 |

Tabla VIII: Valores de t_{90} a 45°C de lobuprofeno con mezclas de líquidos de granulación.

| EXCIPIENTES | CONDICIONES | | |
|-----------------------------|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | 50°C (t días) 90 | 40°C 75% Hr (t días) 90 | 22°C 60% Hr (t días) 90 |
| Estearato magnésico | 4303 | 281 | 1161 |
| Laurilsulfato sódico | 397 | 141 | 1468 |
| Kollidón K-25 | 4215 | 302 | ---- |
| Fosfato bicál- cico anh. | 2942 | ----- | ---- |
| Almidón maiz | 4874 | ----- | ---- |
| Avicel pH 101 | 2845 | 241 | 965 |

Tabla IX: Valores de t_{90} del lobuprofeno en mezclas con excipientes de comprimidos, en distintas condiciones de almacenamiento.

OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO

De los resultados obtenidos en el desarrollo del programa de preformulación del lobuprofeno se pudo concluir que de las dos formas farmacéuticas proyectadas inicialmente: comprimidos y soluciones inyectables, era la primera la que presentaba mejores perspectivas de viabilidad desde el punto de vista tecnológico.

Así pues se descarta la posibilidad de elaboración de formas líquidas en disolución del lobuprofeno, al menos en un futuro próximo, y se continua el desarrollo galénico de este nuevo analgésico, orientandolo hacia la forma farmacéutica de comprimidos. Precisamente el desarrollo de la etapa de formulación de los mismos constituye el objetivo de la presente Memoria.

El punto de partida es un profundo estudio de los resultados de la fase de preformulación, recogiendo en la parte general de esta Memoria aquellos que presentan una mayor transcendencia para el planteamiento de la misma. Así se pueden seleccionar los excipientes más adecuados para cada proceso tecnológico, obteniéndose diferentes tipos de comprimidos. En todos los casos la cantidad de lobuprofeno por unidad posológica, es de 150 mg.

En base a sus características galénicas y a la mayor facilidad de su elaboración, se eligen los que, posteriormente, se someten a los correspondientes estudios de estabilidad.

A su vez estos comprimidos son suministrados al correspondiente equipo de investigación que lleva a cabo los estudios de biodisponibilidad.

Según lo indicado, el desarrollo experimental, se desarrolla con el siguiente planteamiento:

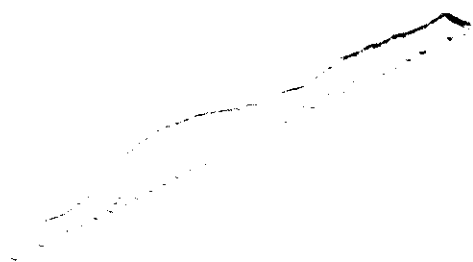
1.- Selección de sustancias auxiliares, teniendo en cuenta las características del lobuprofeno así como las de las materias primas que se vayan a utilizar, con el objetivo de que estas últimas contrarresten las propiedades del principio activo que puedan suponer un inconveniente para la obtención de la forma farmacéutica propuesta.

2.- Validación de un método de cromatografía de líquidos de alta resolución para la valoración del lobuprofeno tanto durante el proceso de elaboración como en producto terminado.

3.- Obtención de varios tipos de comprimidos que difieren entre sí, tanto en cuanto a composición como a método de fabricación.

Mediante los correspondientes ensayos de los productos intermedios (granulados o mezclas pulverulentas principio activo-excipiente) así como de los comprimidos, se podrá decidir respecto a la conveniencia de incluirlos o no en los estudios de la fase siguiente.

4.- Estudios de estabilidad. Se realizan en su doble vertiente: estabilidad física y estabilidad química. Los comprimidos se mantienen almacenados en condiciones normales, así como en condiciones forzadas de temperatura y/o humedad.



DESARROLLO EXPERIMENTAL

I.- SELECCION DE SUSTANCIAS AUXILIARES

Por las características físicas del lobuprofeno, se le puede catalogar como un material cohesivo con malas propiedades de flujo. Es esta la circunstancia principal que hay que tener en cuenta al pensar en los excipientes que se van a utilizar en la preparación de los comprimidos.

Así mismo estas propiedades pueden suponer un importante inconveniente para la obtención de comprimidos por compresión directa. Aún así, no se descarta " a priori " este método de elaboración, pues se piensa que combinando adecuadamente naturaleza y proporción de excipiente puede resolverse este problema.

La elevada estabilidad del lobuprofeno al estado sólido, así como los resultados de los estudios de compatibilidad con excipiente indican que no es necesario tomar excesivas precauciones a este respecto tanto en cuanto a la naturaleza de los elementos de formulación como a las condiciones de mani-

pulación, salvo en lo que se refiere a su fotolabilidad, mucho más manifiesta a la longitud de onda de 366 nm, por lo que hay que evitar durante su conservación y manipulación la incidencia de la luz solar directa o difusa.

Por esto mismo se han incluido entre las sustancias auxiliares las necesarias para llevar a cabo el recubrimiento de, al menos, un tipo de comprimidos.

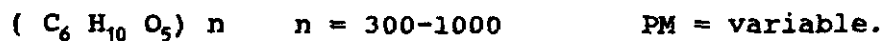
Teniendo en cuenta estas consideraciones, así como también criterios de tipo económico y de disponibilidad de las materias primas, se han seleccionado una serie de excipientes para su utilización en el desarrollo del presente trabajo, cuyas características mas relevantes se indican a continuación.

1.- CARACTERISTICAS DE LOS EXCIPIENTES

ALMIDON DE MAIZ

Composición: Almidón de maiz.

Fórmula empírica y peso molecular :



Uso principal : Diluyente, disgregante y lubricante.

Tamaño medio de partícula = 17 μ .

Densidad aparente = 0,658 g/cc.

Superficie específica : 0,6 - 0,75 m²/g.

pH : (al 2%) 5,5 - 6,5.

Contenido en humedad : 10 - 14 %.

Solubilidad : Escasamente soluble en agua a 25 °C.

Estabilidad : Estable si se almacena en lugares frios, secos

y en recipientes cerrados.

Incompatibilidades : ninguna.

Precauciones en su manejo : Utilizar en lugares ventilados.

Aplicaciones en tecnología farmacéutica : La pasta de almidón (5 - 25 % p/p) es muy utilizada en procesos de granulación vía húmeda como aglutinante. Como desintegrante se utiliza en una proporción 3 - 15 % . También se emplea como diluyente. Presenta propiedades lubricantes. En general, se obtienen comprimidos frágiles (59).

ALMIDON STA RX-1500

Este almidón se fabrica por modificación física del almidón de maíz (5 % libre de amilasa, 15 % libre de amilo-peptina y 80 % almidón sin modificar) . Durante el proceso de fabricación no se añaden aditivos químicos, por lo que químicamente hablando, el almidón STA RX-1500 es equivalente al almidón de maíz U.S.P., excepto en la solubilidad en agua fría (máximo 20 %).

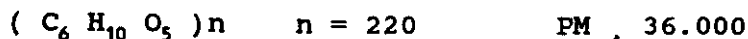
Aplicaciones en tecnología farmacéutica :

- Como agente desintegrante, en compresión directa y vía húmeda.
- Por su flujo libre, se utiliza como excipiente de capsulas de gelatina dura.
- Vehículo de compresión directa de comprimidos, por ofrecer un flujo adecuado y propiedades lubricantes.

AVICEL PH 101

Composición : Celulosa microcristalina.

Fórmula empírica y peso molecular:



Uso principal : diluyente y disgregante.

Tamaño medio de partícula : 50 μ .

Densidad aparente : 0,43 g/cc.

Superficie específica : 11,2 m²/g.

pH : (suspensión al 12,5 %) 5,5 - 7,5.

Contenido en humedad : 4 - 6 %.

Solubilidad : Insoluble en agua, ácidos diluidos y la mayoría de los solventes orgánicos. Ligeramente soluble en solución de hidróxido sódico.

Estabilidad : Aunque es higroscópico es estable si se almacena en recipientes cerrados.

Incompatibilidades : ninguna.

Precauciones en su manejo : ninguna.

Aplicaciones en tecnología farmacéutica :

- Diluyente - aglutinante, en granulación vía húmeda y compresión directa en una proporción 5 - 20 %.
- Disgregante, antiadherente, lubricante, en proporción que oscila entre 5 - 20 %.

Proporciona comprimidos suficientemente duros aun a baja presión (60-63).

LACTOSA MONOHIDRATO

Composición: α - lactosa monohidrato.

Fórmula empírica y peso molecular:



Uso principal: Diluyente de cápsulas y comprimidos.

Tamaño medio de partícula: $< 40 \mu$ menos de un 10 % y $> 74 \mu$ menos de un 1 %.

pH: (en solución al 10 %) 4,0 - 6,5.

Contenido en humedad: 5,5 %.

Solubilidad: Soluble en agua fría al 20 %. Soluble en amoníaco y ácido acético. Ligeramente soluble en alcoholes diluidos. Insoluble en cloroformo, éter y alcohol absoluto.

Estabilidad: Almacenar en recipientes bien cerrados para prevenir la captación de humedad y olores.

Incompatibilidades: Reacción de Maillard con compuestos con un grupo amino primario, formándose productos de color ma-

rrón. Esta reacción es acelerada cuando se utilizan lubricantes alcalinos. También forma compuestos coloreados en presencia de arsénico.

Precauciones en su manejo: ninguna.

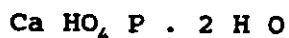
Aplicaciones en tecnología farmacéutica:

- Diluyente de comprimidos o cápsulas, utilizándose en proporciones del 65 % al 85 %. Los tipos de tamaño de partícula más fino se utilizan en granulación vía húmeda.
- Para "film - coating", se utiliza para modificar las propiedades desintegrantes de algunos polímeros.
- En "sugar - coating", se combina con sucrosa 1 : 30 para obtener las soluciones de recubrimiento con azúcar (60).

EMCOMPRESS

Composición: Fosfato cálcico dibásico dihidratado.

Fórmula empírica y peso molecular:



$$\text{PM} = 172,09$$

Uso principal: Vehículo de compresión directa y en cápsulas de gelatina dura.

Tamaño medio de partícula: 200 μ .

Densidad: 0,91 g/cc

Ph: 7,4.

Contenido en humedad: 1,1 - 20 % según el método de determinación. Normalmente se determina por pérdida de peso por ignición donde la pérdida incluye agua libre , agua de hidratación y la eliminación de un mol de agua por cada dos moles de $\text{Ca HO}_4 \text{ P}$ al convertirse en pirofosfórico.

Solubilidad: Relativamente insoluble en agua y alcohol. Relativamente soluble en ácido clorhídrico diluido y nítrico.

Estabilidad: Estable almacenado en recipientes cerrados, no higroscópico.

Incompatibilidades: Debido a su alcalinidad y a su contenido en calcio, con ácidos y tetraciclinas.

Aplicaciones en tecnología farmacéutica: Como excipiente de compresión directa proporciona comprimidos duros. Generalmente no precisa de adicción de deslizantes. En una proporción superior al 50 % los comprimidos disgregan rápidamente. No es recomendable su utilización en elevada proporción con principios activos poco solubles en agua (60).

GOMA ARABIGA

Composición: Acacia.

Peso molecular: 240.000-580.000

Uso principal: Como aglutinante, agente suspensor y/o viscosizante, agente emulsionante y/o solubilizante.

pH: 4,5 - 5,0.

Solubilidad: 1 g de goma arabiga en 2,7 g de agua. Insoluble 1 g en 20 ml de glicerina y propilenglicerol.

Viscosidad de las soluciones: Variable. Sigue un comportamiento Newtoniano.

Estabilidad: Estable en recipientes herméticos, sin aire, almacenado en lugares frios y secos. Es posible su degradación por enzimas o bacterias.

Incompatibilidades: Alcohol, adrenalina, morfina, fenol, taninos, etc. Muchas sales reducen la viscosidad de las soluciones de acacia, mientras que las sales trivalentes inician su coagulación.

Precauciones en su manejo: ninguna.

Aplicaciones en tecnología farmacéutica: Como aglutinante de comprimidos se utiliza en una proporción 1 - 5 %. Como agente emulsificante y suspensor se utiliza en una proporción de 5 - 10 %.

GELATINA

Composición: Gelatina.

Peso molecular: Oscila entre 15.000 - 250.000.

Uso principal: En recubrimiento, agente suspensor y viscosizante, aglutinante de comprimidos.

Densidad: 1,325 g/cc.

pH: caracter anfótero.

Solubilidad: En agua a 25 °C absorbe más de 10 veces el volumen de agua, pero no se disuelve. A 37°C se disuelve al 20 %. En ácidos y bases fuertes tiende a precipitar.

Estabilidad: Almacenar en recipientes bien cerrados y con control de temperatura y humedad.

Incompatibilidades: Calentamiento prolongado por encima de 40°C. Evitar la presencia de ácidos o bases fuertes, enzimas protolíticas, bacterias, electrolitos, surfactantes, alcoholes e iones metálicos.

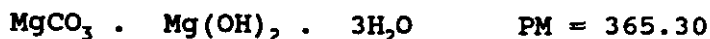
Precauciones en su manejo: ninguna.

Aplicaciones en tecnología farmacéutica: Para recubrimientos de principios activos. Como aglutinante en solución acuosa del 10 - 20 %, en caliente.

CARBONATO DE MAGNESIO LIGERO

Composición: Carbonato de magnesio ligero.

Fórmula empírica y peso molecular:



Uso principal: Adsorbente en comprimidos.

Solubilidad: Practicamente insoluble en agua y otros solventes. En ácidos diluidos se disuelve con efervescencia. Soluble en agua conteniendo CO_2 .

Estabilidad: Es estable en aire seco y a la luz. Debe ser almacenado en recipientes herméticamente cerrados.

Incompatibilidades: Los ácidos disuelven el carbonato de magnesio, con la liberación de CO_2 .

Precauciones en su manejo: Con ácidos diluidos y humedad:

Aplicaciones en tecnología farmacéutica: Como excipiente de compresión directa en un 45 % o superior y como adsorbente entre un 0,5 - 1,0 %.

ACDISOL

Composición: Goma de celulosa modificada.

Uso principal: Disgregante.

pH: En dispersión acuosa al 1%, 5,0 - 7,0.

Granulometria: Un máximo retenido en 200 μ y un máximo en 325 μ .

Contenido en humedad: Menor de un 10%.

Solubilidad: Practicamente insoluble en agua.

Aplicaciones en tecnologia farmacéutica: Acelera la velocidad de disolución y disgregación, pero no varía la dureza de los comprimidos. Efectivo en compresión directa y en granulación vía húmeda. Los niveles de utilización más usuales se encuentran entre 0,5 - 5%, aunque puede ser utilizado en mayor proporción (64-65).

TALCO

Composición : talco purificado.

Uso principal: lubricante y deslizante.

Tamaño medio de partícula : 73 - 93 % menor de 2,0 μ .

Superficie específica : 12 m²/g.

pH : (dilución 1 : 5) 6,5 - 10.

Contenido en humedad : 0,16 - 0,24 %.

Solubilidad : Insoluble en agua y solventes orgánicos, ácidos fríos y álcalis diluidos.

Estabilidad : Estable. Almacenar en recipientes bien cerrados.

Incompatibilidades : Con compuestos de amina cuaternaria.

Precauciones en su manejo : Uso de mascarilla.

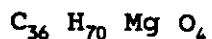
Aplicaciones en tecnología farmacéutica : Como lubricante y deslizante en una proporción de 1 - 10 %. Como antiadhe-

rente del 1 - 5 % (66).

ESTEARATO DE MAGNESIO

Composición: Estearato de magnesio.

Fórmula empírica y peso molecular:



PM = 591,3

Uso principal: Lubrificante, deslizante y antiadherente.

Densidad: 1,03 g/cc.

Superficie específica: 2,45 - 16,0 m²/g.

PH: 6,2 - 7,4.

Contenido en humedad: 3 - 4 %.

Solubilidad: Insoluble en agua, alcohol y éter. Ligeramente soluble en alcohol caliente y benceno.

Estabilidad: Estable almacenado en lugar frío y seco, en recipientes cerrados.

Precauciones en su manejo: ninguna.

Aplicaciones en tecnología farmacéutica: Como lubricante, deslizante y antiadherente en una proporción que oscila entre 0,25 % y 2 %. El estearato de magnesio por su hidrofobia, retarda la velocidad de disolución de los comprimidos, luego será usado en la concentración más baja que sea posible (66).

COMPRITOL 888

Composición: Behenato de glicerol.

Uso principal: Lubrificante.

Tamaño medio de partícula: 5 - 50 μ .

Superficie específica: 0,65 m²/g.

Contenido en humedad: menor o igual de un 0,5%.

Solubilidad: Insoluble en agua, n-hexano, etanol y éter etílico. Soluble en cloroformo en caliente, cloruro de metileno y xileno.

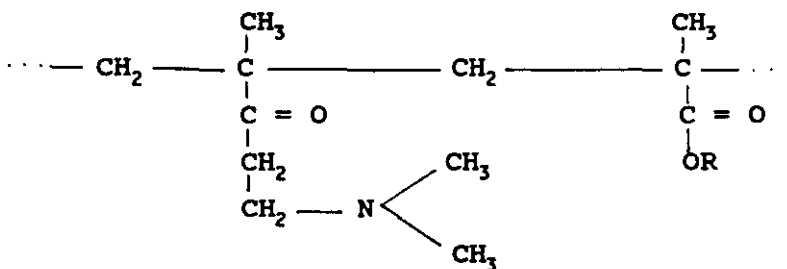
Estabilidad: Guardar en recipientes cerrados y a temperaturas inferiores a 35 °C. Proteger de la luz y humedad.

Aplicaciones en tecnología farmacéutica: Como lubricante y antiadherente de comprimidos de un 3 - 9%. Produce muy ligero retraso en velocidad de disolución. Como excipiente de liberación controlada en cápsulas duras y comprimidos, en una proporción del 30 % (67-68).

EUDRAGIT E 100

Composición: Es un copolimerizado de carácter catiónico a base de metacrilato de dimetilaminoetilo y de ésteres neutros del ácido metacrílico. No contiene plastificantes, que ni son necesarios ni recomendables para su elaboración.

Fórmula empírica y peso molecular:



$\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_4\text{H}_9$

El peso molecular medio es de 150.000.

Solubilidad: Preferentemente en isopropanol, acetona, etanol y cloruro de metileno, así como mezclas de los mismos.

Estabilidad: Proteger de la humedad y la temperatura (no superior a 30°C), bajo estos requerimientos se conserva el producto durante dos años. Los grumos que pueden formarse a temperaturas elevadas se deshacen y disuelven, por lo general, fácilmente, sin que perjudique a la calidad de la sustancia seca.

Aplicaciones en tecnología farmacéutica:

- Para obtener recubrimientos de medicamentos solubles en jugo gástrico y de rápida disgregación.
- Para enmascarar el mal sabor de un medicamento, por su resistencia a la saliva.
- Para mejorar el aspecto de los comprimidos.

Las películas de Eudragit E se disuelven en jugo gástrico, así como en una solución debilmente ácida, hasta pH = 5, en sales poliméricas. La velocidad de disolución de las lacas aumenta con la acidez, de acuerdo con la curva representada en la figura 9 , y disminuye hacia la zona neutra. Por encima de pH = 5, una zona que oscila entre aproximadamente neutra y debilmente alcalina, se produce un hinchamiento de la laca, simultaneamente a un aumento de permeabilidad

de agua. EL agua que penetra en el núcleo del comprimido, ocasiona un hinchamiento y desintegración acelerado del mismo (69-70).

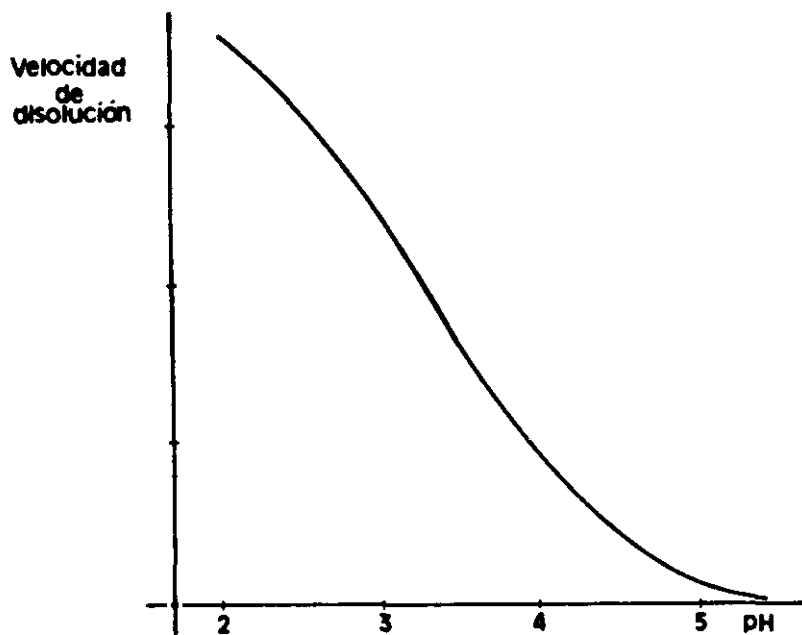
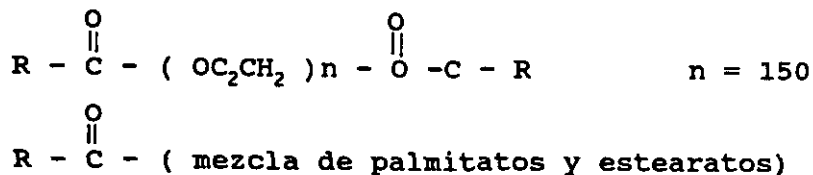


Figura 9: Velocidad de disolución de Eudragit E 100 en función del pH del medio.

POLIETILENGLICOL 6000

Composición: Diestearato de polioxietileno.

Formula empírica y peso molecular:



Peso molecular medio = 6000

Uso principal: Agente humectante y/o solubilizante, agente emulsionante.

Solubilidad: Soluble en agua y alcohol.

Estabilidad: Almacenar en recipientes hermeticamente cerrados y con control de temperatura.

Incompatibilidades: Se hidroliza en presencia de soluciones de álcalis. Se saponifica con ácidos y bases fuertes. Niveles por encima del 5 % causa una disminución en la actividad antimicrobial de tetraciclinas, bacitracin, cloranfenicol, fenoximetilpenicilina y penicilina sódica.

Aplicaciones en tecnología farmacéutica: el PEG - 6000 presenta propiedades hidrofílicas y puede unirse a otros surfactantes y actuar de emulsionantes en cremas (0,5 - 10 %). También se emplea como excipiente de supositorios (1 - 10 %), lubricante y abrillantador de comprimidos.

DIOXIDO DE TITANIO

Composición: Dioxido de titanio.

Fórmula empírica y peso molecular: TiO_2 PM = 79,88

Uso principal: Agente de recubrimiento.

Tamaño medio de partícula: 0,3 μm .

Densidad: 3,8 - 4,2 g/cc.

Solubilidad: Insoluble en agua, ClH y NO_3H y SO_4H_2 diluido.
Soluble en SO_4H_2 y HF en caliente.

Estabilidad: Extremadamente estable a altas temperaturas.
Puede perder pequeñas cantidades de oxígeno por interacción con energía radiante. Preservarlo en recipientes bien cerrados.

Precauciones en su manejo: ninguna.

Aplicaciones en tecnología farmacéutica: Pigmento blanco para películas de comprimidos y cápsulas. Se puede adicionar a preparados dermatológicos para protección tópica.

LACA AZUL BRILLANTE V

Denominaciones: C.I. Food Blue n°5. C.I. 42.051. C.E.E.
E - 131.

Uso principal: colorante artificial permitido para uso alimentario registrado en Sanidad con el número 31.88/b-541.

Solubilidad: en agua.

Estabilidad: Estabilidad moderada frente a la luz y el calor. Su solidez frente a los ácidos es débil y buena frente a los álcalis.

2.- NOMENCLATURA DE LAS FORMULACIONES

Con los excipientes descritos, tomando los adecuados según el proceso de elaboración que se vaya a seguir, se desarrollan diferentes formulaciones para cuya identificación, a partir de este momento, se utiliza una nomenclatura basada en:

a.- Dos letras que hacen referencia al método de fabricación de los comprimidos:

VH: granulación por vía húmeda.

DC: doble compresión.

CD: compresión directa.

b.- Un número arábigo que se refiere a una composición cualitativa y cuantitativa determinada de los comprimidos para cada método de elaboración y que se indica en los apartados correspondientes. Así mismo representa el número de orden de las formulaciones ensayadas.

Así unos comprimidos tipificados como VH-5, indican que

su composición corresponde a la quinta dentro de los que se han ensayado mediante granulación vía húmeda.

c.- Una R expresa que se trata de comprimidos recubiertos.

II.- VALIDACION

Cualquier estudio químico de un producto requiere la puesta a punto de un método analítico específico del principio activo así como la validación del mismo.

La validación demuestra que un método es lo suficientemente fiable como para producir el resultado previsto dentro de intervalos definidos.

Sin fiabilidad en los resultados analíticos obtenidos al evaluar la calidad de materiales de partida, intermedios de fabricación y producto acabado, es imposible asegurar que el medicamento cumple las especificaciones exigidas y que, por lo tanto, su calidad es adecuada (70-80).

Un registro de validación es aplicable en los siguientes apartados:

- Desarrollo farmacéutico.

- Métodos de control en materiales de partida.
- Controles en procesos durante la fabricación del producto farmacéutico.
- Métodos de control en productos intermedios.
- Métodos de control en producto final.
- Métodos de control en los estudios de estabilidad, tanto en principio activo como en producto final.

Son requeridos datos de revalidación cuando se hayan producido cambios significativos en el proceso de fabricación del principio activo o en la composición del producto acabado.

En este apartado se procede a la validación del lobuprofeno por cromatografía líquida de alta resolución en las diferentes fórmulas de comprimidos: CD-1, DC-1, DC-2, VH-5; la validación de la fórmula DC-1-R no se realiza por tener un cromatograma superponible al obtenido con la fórmula DC-1 y además porque el porcentaje de la cubierta no representa más de un 5,5 % del peso total.

Se han tomado como referencia los requisitos que a tal

efecto han sido sugeridos por los siguientes organismos:
Comunidad económica europea (CEE), Organización mundial de
la salud (OMS), Pharmacopeial forum (PF) y Centro nacio-
nal de farmacobiología (CNF).

| PARAMETRO A VALIDAR | CEE | OMS | PF | CNF |
|---------------------|-----|-----|----|-----|
| Limite de detección | --- | --- | * | --- |
| Linealidad | * | * | * | * |
| Sensibilidad | * | * | * | * |
| Exactitud | * | * | * | * |
| Precisión | * | * | * | * |
| Selectividad | --- | * | * | --- |

1.- MATERIAL

- Cromatógrafo de líquidos Hewlett - Packard, modelo 1090 , ordenador HP 85 B y unidad de disco HP 9121.
- Columna Novapak C18; 4 μ de tamaño de partícula; 15cm * 3,7 mm.
- Acetonitrilo calidad HPLC . Panreac.
- Acetato sódico calidad análisis. Merck.
- Sistema de filtración Millipore de 13 mm de diámetro.
- Filtros de di-fluoruro de polivinilideno de 0,45 μ . Millipore.
- Programa de ordenador EVA.

2.- METODO

Condiciones del método por HPLC:

- Longitud de onda = 254 nm
- Flujo = 1 ml / min.
- Temperatura del horno = 40 °C.
- Volumen de inyección = 3 µl.
- Tiempo de análisis = dejar eluir aproximadamente 3,5 min.
- Eluyente = Acetonitrilo : Acetato sódico 0,01 M
(95 : 5)

Preparación de las muestras:

Se toman al azar 10 comprimidos de cada tipo, se tritura, cada muestra, en mortero de porcelana y se pesa con exactitud la cantidad de ella que contenga los mg de lobuprofeno que se precisan. Se lleva a matraz aforado de 25 ml y se

enrasa con acetonitrilo, se mantiene en agitación durante 10 minutos. Una alícuota se filtra y se diluye, en los casos necesarios, procediéndose a su lectura por HPLC.

Límite de detección y cuantificación

El límite de detección se define como la mínima cantidad de analito que puede ser detectada, pero no cuantificada como un valor exacto. Es un término cualitativo. Es un parámetro analítico de gran interés para productos de degradación, contaminantes e impurezas. Se calcula como la desviación tipo de la señal a la concentración más baja, dividida por la pendiente de la recta de regresión definida por los puntos disponibles y multiplicada por el valor de "t" correspondiente a un nivel de probabilidad de 0,99.

El límite de cuantificación es la menor concentración o cantidad de analito de una muestra que puede ser determinada con aceptable precisión y exactitud bajo las condiciones experimentales establecidas. Es un término cuantitativo. Este parámetro se determina sumando la media de las respuestas a concentración baja, dividida por la pendiente de la recta de regresión, al límite de detección basado en la relación señal - ruido.

Los datos necesarios se obtienen preparando:

- 1.- Una muestra con una concentración de lobuprofeno conocida y tan pequeña que dé una señal apenas diferenciable del ruido de fondo del HPLC.
- 2.- Una muestra de concentración conocida de lobuprofeno (1 mg/ml) que dé una señal perfectamente medible.

En la tabla se recogen los parámetros:

- Coeficiente de correlación ($p \leq 0,01$) de la recta definida por todos los puntos disponibles.
- Prueba "t" de la pendiente de la misma recta ($p \leq 0,01$).
- Límite de detección (μg).
- Límite de cuantificación (μg).

Linealidad:

Se define como la capacidad del método analítico para

producir resultados directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra en un intervalo definido.

Los datos necesarios para calcular el intervalo de linealidad se obtienen preparando una serie de muestras con diferentes concentraciones de lobuprofeno.

La concentración inferior debe ser igual o superior al límite de cuantificación. La superior deberá dar una señal elevada, pero dentro de la región óptima de respuesta del instrumento de medida. El número de muestras debe ser idealmente alto (no más de 20) de forma que las concentraciones se encuentren repartidas en todo el intervalo experimental.

Por lo tanto se preparan con cada formulación cuatro muestras de concentraciones aproximadas de principio activo: 0,25; 0,70; 1; 1,4 mg/ml. Cada muestra se prepara cuatro veces.

Se establece el intervalo de linealidad, mediante técnicas de correlación, a partir de los valores de concentración más bajos introducidos, incluyendo a los mismos. Toda la información restante se refiere a la recta definida solamente por los puntos pertenecientes al intervalo lineal.

Los parámetros recogidos en la tabla son:

- Límite inferior y superior del intervalo lineal, así como el número de datos.
- Coeficiente de correlación.
- Término independiente, prueba de "t" para demostrar si difiere significativamente de 0 y desviación tipo.
- Pendiente y su coeficiente de variación.
- Prueba de "F" (análisis de la varianza de la regresión).

Sensibilidad:

Se define como la capacidad del método analítico para detectar pequeñas variaciones en concentración.

Se expresan los parámetros :

- Sensibilidad de calibrado que es igual a la señal por unidad de cantidad, es decir, valor de la pendiente de la

curva de calibrado. Se considera aceptable dicha pendiente si el coeficiente de correlación de la recta es significativo para una $p = 0,05$, en tal caso se realiza la prueba de "t" para dicha pendiente.

- Sensibilidad analítica, es igual al cociente entre la sensibilidad de calibrado o pendiente y la desviación tipo de la respuesta a una concentración determinada. Mientras que la sensibilidad de calibrado es constante dentro de un intervalo determinado, la sensibilidad analítica varía con la concentración del principio activo puesto que la precisión cambia con la cantidad de analito presente en la muestra. Por lo tanto se recogen tres valores de sensibilidad del límite inferior y superior, correspondientes al límite inferior y superior de concentraciones respectivamente y sensibilidad media, calculada con la desviación tipo residual de la regresión.

- Capacidad discriminante, definida como la más pequeña diferencia de concentración que puede ponerse en evidencia con una probabilidad determinada y obtenida multiplicando el inverso de la sensibilidad analítica por el valor de "t" correspondiente.

Para definirlos se prepara una serie de muestras (5) conteniendo una concentración de analito igual al límite superior del intervalo en el que se desea conocer la sensibi-

lidad, es decir, 1,4 mg/ml de lobuprofeno y otras 5 muestras conteniendo la concentración del límite inferior del intervalo (0,25 mg/ml).

Exactitud:

Se expresa como el grado de acercamiento entre el valor obtenido y aceptado como valor verdadero; aporta información de los errores sistemáticos.

La exactitud se estima preparando cuatro concentraciones diferentes, que cubran el intervalo de linealidad. Cada concentración se prepara 2 veces. Las concentraciones utilizadas son : 0,25; 0,70; 1; 1,4 mg/ml.

De acuerdo con este procedimiento el tratamiento estadístico seguido consiste en comparar la recta de regresión definida por los puntos, cantidad adicionada - cantidad recuperada, con la recta teórica de pendiente 1 y término independiente 0.

Los parámetros recogidos en la tabla son:

- Test del error proporcional (paralelismo) para la pendiente de la recta de regresión.

- Test del error constante para el término independiente.
- Prueba de "t" para determinar si las diferencias entre el valor añadido y recuperado no difieren significativamente ($p > 0,1$).

Precisión:

La precisión de un método analítico expresa el grado de acercamiento (dispersión) entre resultados individuales cuando el método se aplica repetitivamente a múltiples muestras de una homogénea. La precisión da idea de los errores aleatorios.

La precisión viene dada por la media de la señal para el valor de concentración elegido, por la desviación tipo para la dispersión de los resultados y, más utilizado, por el coeficiente de variación. El valor aceptable de precisión de un método depende de la concentración del analito y del número de repeticiones del análisis.

En la tabla siguiente se establece el coeficiente de variación máximo permitido en un método analítico en función de los límites de aceptación del resultado y del número de

réplicas.

| INTERVALO DE ACEPTACION (%) | n= | CV (%) máximo aceptable | | | | |
|--------------------------------|----|-------------------------|-----|------|------|------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 95 - 105 | | 1,9 | 2,7 | 3,3 | 3,8 | 4,2 |
| 90 - 110 | | 3,9 | 5,5 | 6,7 | 7,8 | 8,7 |
| 85 - 115 | | 5,8 | 8,2 | 11,6 | 11,6 | 12,9 |

Un estudio de precisión completo requiere la realización de la precisión del método analítico y del sistema instrumental. Esto se lleva acabo de la siguiente manera:

1.- Método analítico. Se realizan dos determinaciones de una misma muestra preparada 5 veces diferentes.

2.- Precisión del instrumento de medida (HPLC). Se prepara una única muestra y se determina 10 veces consecutivas.

Los parámetros recogidos en la tabla son:

Método analítico:

- Media de la señal de la muestra preparada.
- Desviación tipo de la dispersión de los resultados-.
- Coeficiente de variación.
- Intervalo de confianza de la media y de los resultados individuales para una $p = 0,05$.

Instrumento de medida:

- Coeficiente de variación.

Selectividad:

Un método analítico es selectivo si es capaz de detectar cualitativamente y en su caso cuantificar un componente en una mezcla.

La selectividad de un método analítico se determina

comparando los resultados del análisis de muestras conteniendo impurezas, productos de degradación, sustancias relacionadas o excipientes con los resultados del análisis de muestras que no contienen dichas sustancias.

Dados los objetivos del presente trabajo la metodología aplicada para comprobar la selectividad del método utilizado es la siguiente:

- 1.- Se preparan todas las diferentes fórmulas, con todos sus componentes excepto lobuprofeno, y se analizan por HPLC en las mismas condiciones que el analito.
- 2.- Envejecer las diferentes fórmulas a temperaturas elevadas (100°C durante 4 meses) y comparar con muestras de analito recientemente preparadas.

3.- RESULTADOS Y COMENTARIOS

En la tabla X se recogen los datos primarios de cantidad inyectada (μg) y respuesta (mAus) para los cuatro tipos de comprimidos y en la Tabla XI el coeficiente de correlación y la prueba de "t" de la pendiente para un umbral de probabilidad $P = 0,01$. También se encuentran los valores del límite de detección que oscila entre 10^{-3} y 10^{-4} μg para todos los casos y el límite de cuantificación ligeramente superior al valor anterior.

Los datos necesarios para el cálculo de la linealidad e intervalo de concentración de los diferentes comprimidos se encuentran en las tablas XII y XIII. Los resultados del ensayo de linealidad quedan recogidos en la tabla XIV. En todos los casos el límite inferior del intervalo lineal está comprendido entre 0,7 y 0,8 μg y el superior entre 4 y 4,3 μg . Los valores de coeficiente de correlación están en las cuatro fórmulas ensayadas próximas a la unidad. El valor de "t" calculado para el término independiente, superior al valor "t" tabulado ($p = 0,05$) en todos los casos, excepto en CD-1, indica que hay diferencias significativas con el valor teórico de cero. En el análisis de la varianza de la regresión, el valor "F" de Snédecor calculado, es superior al tabulado para una $p = 0,01$, lo que lleva a no aceptar la hipótesis nula de recta horizontal y se traduce en una verda-

dera relación creciente entre concentración y absorbancia.

La sensibilidad del método analítico se determina a partir de la pendiente de la recta de regresión (sensibilidad de calibrado). La prueba de "t" para la pendiente demuestra que su valor difiere significativamente de 0. En cuanto a la sensibilidad analítica, así como la capacidad discriminante, se realiza para la media, el límite inferior y superior, obteniéndose valores muy aceptables, que llevan a considerar el método de HPLC muy sensible para valorar lobuprofeno en las cuatro formulaciones. Todos los resultados se encuentran en la tabla XV.

Los resultados referentes a la exactitud se encuentran recogidos en la tabla XVI. En cuanto a la pendiente de la recta: cantidad añadida / cantidad recuperada, ningún valor difiere del teórico 1 ($p > 0,1$). En lo que se refiere a los datos de la ordenada en el origen no difieren del valor teórico 0 ($p > 0,1$). La prueba de "t" de las diferencias (cantidad añadida - cantidad recuperada) demuestra en todos los casos que no hay diferencias significativas entre los pares de valores ($p > 0,1$). Por todo ello puede concluirse que el método analítico cumple la condición de exactitud.

En la tabla XVII quedan recogidos los resultados del ensayo de precisión del método analítico y del instrumento de medida. En cuanto al método, los coeficientes de variación

para las diferentes fórmulas son para CD-1 0,479% , para DC-1 0,113% , para DC-2 1,593% y para VH-5 0,033%. Estos coeficientes de variación hacen posible la determinación de una única muestra para los diferentes tipos de comprimidos. También se realiza el intervalo de confianza tanto de la media como de los valores individuales para una $p = 0,05$, siendo en los dos casos el valor superior el correspondiente a la fórmula DC-2. En cuanto a la precisión del instrumento de medida se obtiene un coeficiente de variación de 0,44%.

Los cromatogramas obtenidos con las fórmulas recién preparadas son idénticas al del lobuprofeno (figura 10) ya que ninguno de los excipientes presenta absorbancia a 254 nm de longitud de onda. Las fórmulas envejecidas a 100°C durante 4 meses, originan cromatogramas con numerosos picos como se observa en la figura 11, todos ellos a un tiempo de retención inferior al del lobuprofeno (2,3 min aproximadamente). La relación entre el tiempo de retención del lobuprofeno y el del pico más próximo a él es aún superior a la unidad (1,16) por lo que se demuestra que la selectividad del método de HPLC permite su utilización en los estudios de estabilidad de los comprimidos ensayados.

| | | | |
|-------------|-------------|------------------|----------------|
| CD-1 | C.I. | 0,0338 µg | 3 µg |
| | mAus | 4,350 | 2500 |
| | | 4,101 | 2512 |
| | | 4,250 | 2563 |
| DC-1 | C.I. | 0.00324µg | 3,24 µg |
| | mAus | 4,370 | 3185 |
| | | 4,650 | 3210 |
| | | 4,910 | 3221 |
| DC-2 | C.I. | 0,00314µg | 3 µg |
| | mAus | 4,350 | 2521 |
| | | 4,200 | 2561 |
| | | 5,000 | 2500 |
| VH-5 | C.I. | 0,0033 µg | 3,30 µg |
| | mAus | 5,260 | 3226 |
| | | 4,650 | 3225 |
| | | 5,110 | 3245 |

C.I. = Cantidad inyectada.

Tabla X: Datos para el cálculo de los límites de detección y cuantificación.

| PARAMETROS | CD-1 | DC-1 | DC-2 | VH-5 |
|---|--------|--------|--------|--------|
| Coefficiente correlación ($p \leq 0,01$) | 0,999 | 0,999 | 0,999 | 0,999 |
| Prueba "t" de la pendiente ($p \leq 0,01$) | 130 | 416 | 140 | 593 |
| Límite de detección (μg) | 0,0006 | 0,0009 | 0,0020 | 0,0010 |
| Límite de cuantificación (μg) | 0,0056 | 0,0056 | 0,0074 | 0,0061 |

Tabla XI: límites de detección y cuantificación del lobuprofeno en las diferentes formulaciones.

| CD-1 | | DC-1 | |
|---------------|---------|---------------|--------|
| μg | mAus | μg | mAus |
| 0.843 | 747.02 | 0.800 | 789.85 |
| 0.807 | 728.710 | 0.709 | 740.58 |
| 0.822 | 694.37 | 0.708 | 696.00 |
| 1.092 | 740.87 | 0.723 | 716.19 |
| 2.100 | 1873.8 | 2.133 | 2021.6 |
| 2.145 | 1899.2 | 2.025 | 1921.0 |
| 2.181 | 1947.0 | 2.154 | 2040.0 |
| 2.079 | 1872.3 | 2.307 | 2183.2 |
| 2.877 | 2520.8 | 2.889 | 2724.6 |
| 2.892 | 2540.7 | 2.850 | 2688.9 |
| 2.937 | 2560.3 | 2.886 | 2722.1 |
| 2.937 | 2558.1 | 3.057 | 2881.6 |
| 4.101 | 3585.2 | 3.951 | 3713.4 |
| 4.200 | 3650.4 | 4.002 | 3760.2 |
| 4.170 | 3622.3 | 3.792 | 3563.9 |
| 4.130 | 3574.1 | 3.780 | 2881.6 |

Tabla XII: Datos para el cálculo de linealidad e intervalo de concentración de las fórmulas CD-1 y DC-1.

| DC-2 | | VH-5 | |
|---------------|---------|---------------|--------|
| μg | mAus | μg | mAus |
| 0.756 | 689.61 | 0.888 | 844.00 |
| 0.741 | 710.090 | 0.840 | 790.00 |
| 0.741 | 681.43 | 0.831 | 792.58 |
| 0.741 | 690.55 | 0.786 | 752.25 |
| 2.085 | 1859.3 | 2.187 | 1995.7 |
| 1.995 | 1844.0 | 2.196 | 2003.6 |
| 2.061 | 1769.1 | 2.253 | 2064.2 |
| 2.163 | 1897.5 | 2.313 | 2108.2 |
| 2.892 | 2569.6 | 3.123 | 2827.2 |
| 2.925 | 2571.2 | 3.207 | 2903.1 |
| 2.970 | 2573.3 | 3.135 | 2840.4 |
| 2.892 | 2551.7 | 3.231 | 2926.0 |
| 4.134 | 3619.1 | 4.218 | 3801.0 |
| 4.128 | 3563.5 | 4.335 | 3904.6 |
| 4.050 | 3518.6 | 4.302 | 3875.0 |
| 4.132 | 3584.3 | 4.326 | 3895.4 |

Tabla XIII: Datos para el cálculo de linealidad e intervalo de concentración de las fórmulas DC-2 y VH-5.

| PARAMETROS | CD-1 | DC-1 | DC-2 | VH-5 |
|--|-------------|-------------------|------------|-------------------|
| Límite inferior intervalo lineal (μg) | 0,807 | 0,708 | 0,741 | 0,786 |
| Límite superior intervalo lineal (μg) | 4,20 | 4,00 | 4,13 | 4,32 |
| N | 16 | 16 | 16 | 16 |
| Coef. correlación | 0,998 | 0,999 | 0,999 | 0,999 |
| Ter. independiente (mAus) | -18,34 | 37,72 | 50,93 | 52,73 |
| Prueba "t" $t(15, p=0,05)=2,131$ | 0,499 NS | 23,69 S | 3,284 S | 24,72 S |
| Desviación tipo | 36,72 | 1,592 | 18,58 | 2,133 |
| Pendiente (mAus/ μg) | 878,32 | 930,09 | 855,97 | 888,75 |
| Coef. variación (%) | 1,501 | 0,063 | 0,824 | 8,204 |
| Prueba "F" $p \leq 0,01$ | 62308 | $3,44 \cdot 10^7$ | 191674 | $2,08 \cdot 10^7$ |

Tabla XIV: Linealidad. Límites del intervalo lineal. Parámetros de las ecuaciones de calibrado.

| PARAMETROS | CD-1 | DC-1 | DC-2 | VH-5 |
|---|--------------|---------------|----------------|---------------|
| Sensibilidad cali- brado (mAus/ μ g) | 862,66 | 930,50 | 860,09 | 887,02 |
| Prueba "t" de la pendiente $t(15, p = 0,05) =$ 2,131 | 256 S | 1465 S | 108 S | 2163 S |
| Sensibilidad ana- lítica (1/ μ g) | | | | |
| media \pm l. conf. | 47 \pm 0,4 | 269 \pm 0,4 | 19,8 \pm 0,4 | 397 \pm 0,4 |
| l. inf. \pm l. conf. | 45 \pm 0,5 | 561 \pm 1,1 | 44,9 \pm 1,1 | 271 \pm 0,3 |
| l. sup. \pm l. conf. | 49 \pm 0,5 | 208 \pm 0,4 | 14,7 \pm 0,4 | 627 \pm 0,8 |
| Capacidad discri- minante (μ g) (p = 0,05) | | | | |
| media | 0,0492 | 0,0086 | 0,1163 | 0,0058 |
| Limite inferior | 0,0620 | 0,0049 | 0,0617 | 0,0102 |
| Limite superior | 0,0056 | 0,0133 | 0,1880 | 0,0044 |

Tabla XV: Sensibilidad del método analítico del lobuprofeno en las diferentes formulaciones.

| PARAMETROS | CD-1 | DC-1 | DC-2 | VH-5 |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Pendiente 1 ($p \geq 0,1$) | 0,9895 NS | 0,9697 NS | 0,9873 NS | 1.000 NS |
| Ordenada en el origen 0 ($p \geq 0,1$) | 0,0031 NS | 0,0161 NS | 0,0091 NS | 0,0129 NS |
| Prueba "t" (diferencias) ($p \geq 0,1$) | NS | NS | NS | NS |

Tabla XVI: Exactitud del método analítico del lobuprofeno en las diferentes formulaciones.

| PRECISION METODO ANALITICO | | | | |
|--------------------------------------|---------|---------|---------|--------|
| PARAMETROS | CD-1 | DC-1 | DC-2 | VH-5 |
| Media (mAus) | 3661,3 | 3942,2 | 3685,3 | 3782,7 |
| Desviación tipo | 17,55 | 4,47 | 58,27 | 1,26 |
| Coefi. var. (%) | 0,479 | 0,113 | 1,593 | 0,033 |
| Intervalo conf. de la media (p=0,05) | ± 21,78 | ± 5,55 | ± 72,34 | ± 1,33 |
| Intervalo conf. individual (p=0,05) | ± 48,72 | ± 12,41 | ±161,77 | ± 3,25 |
| PRECISION DEL INSTRUMENTO DE MEDIDA | | | | |
| Coef. var. (%) | 0,44 | | | |

Tabla XVII: Precisión del método analítico y del instrumento de medida para la valoración de lobuprofeno en las diferentes formulaciones.

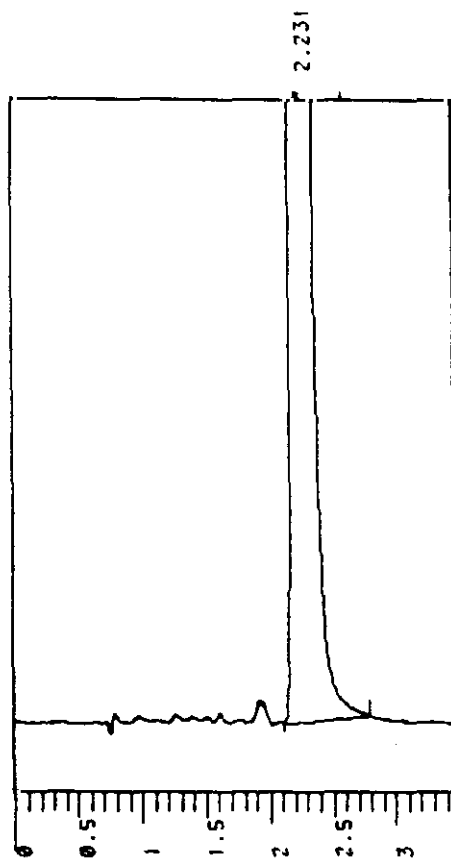


Figura 10: Cromatograma a tiempo inicial correspondiente a las cuatro fórmulas de comprimidos de lobuprofe no.

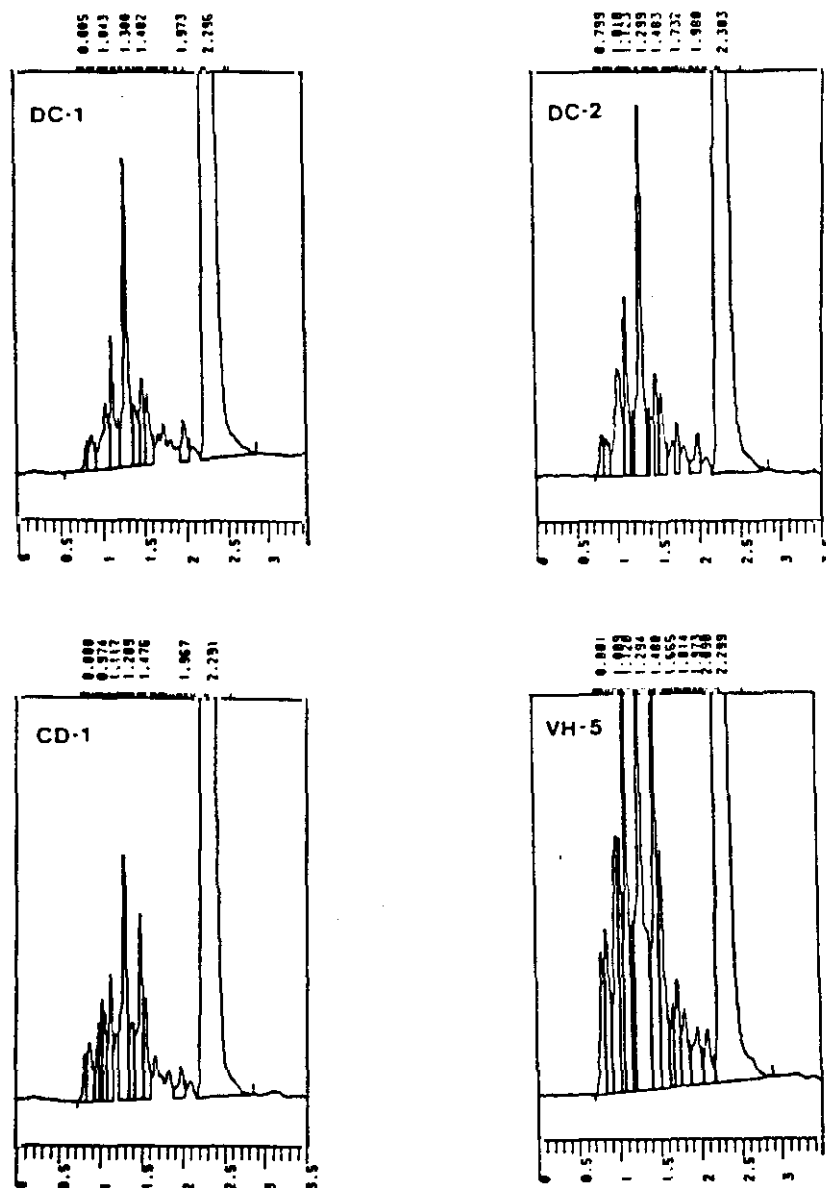


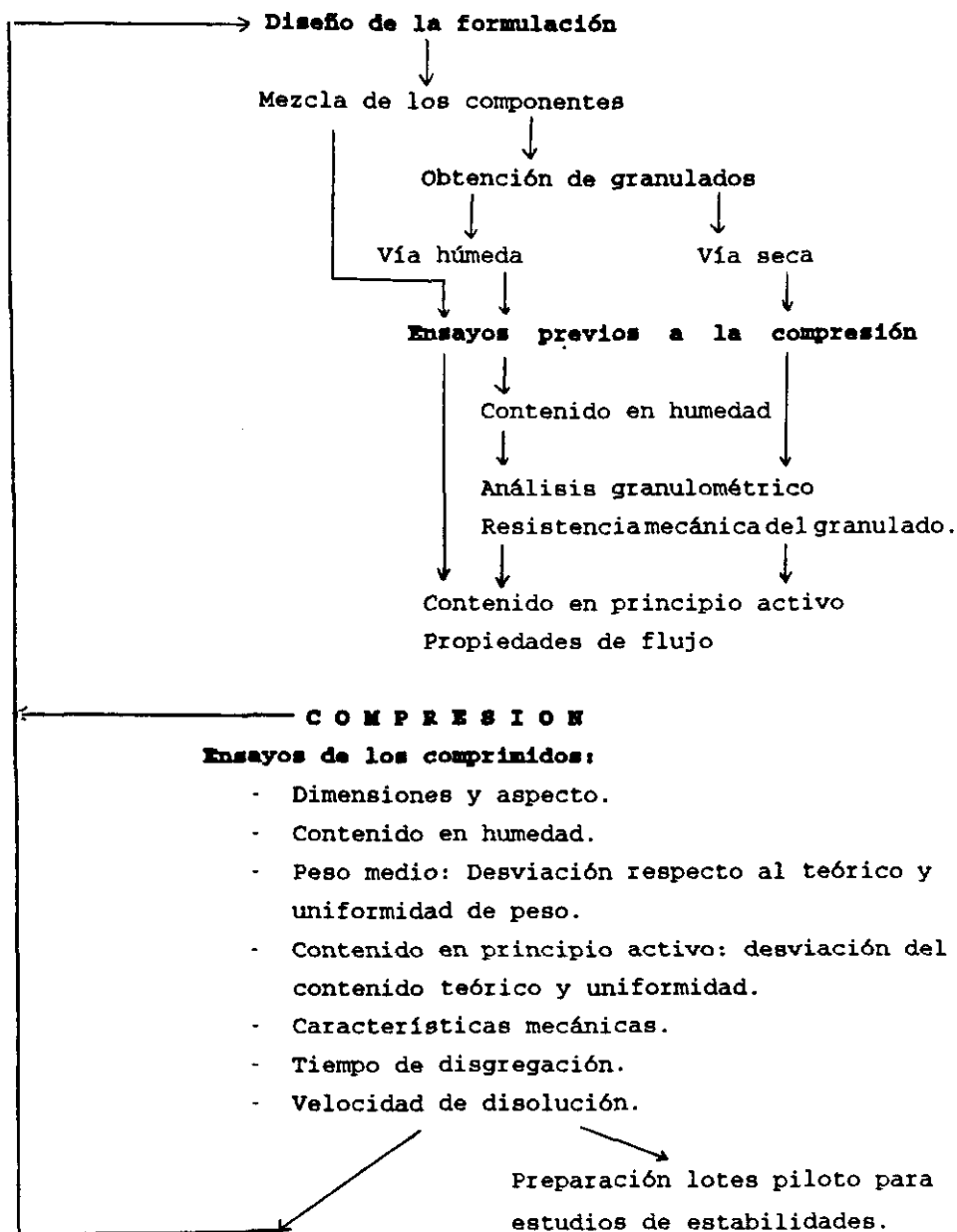
Figura 11: Cromatogramas de las cuatro fórmulas de comprimidos de lobupropfenol envejecidas cuatro meses a 100°C.

III.- ELABORACION DE LOS COMPRIMIDOS

En este capítulo del desarrollo experimental se ha seguido el plan de trabajo esquematizado en la página 152.

Puesto que los materiales y métodos utilizados para los ensayos antes y después de la compresión son iguales, en la Memoria se recogen en primer lugar estos aspectos. Posteriormente se indica la composición cuali y cuantitativa de cada comprimido, el método de elaboración y los resultados de los diferentes tipos de ensayos, en base a los cuales se decidirá si los comprimidos se incluyen o no en los estudios de estabilidad.

Esta ordenación obedece al deseo de reflejar coherentemente y de la forma más sencilla posible para su lectura e interpretación, los conceptos y métodos seguidos así como los resultados obtenidos.



1.- ENSAYOS PREVIOS A LA COMPRESION

**1.1.- CONTENIDO EN PRINCIPIO ACTIVO: DESVIACION RESPECTO AL
TEORICO Y UNIFORMIDAD**

Material:

- Cromatógrafo de líquidos Hewlett-Packard, modelo 1090, ordenador HP 85 b y unidad de disco HP 9121.
- Acetonitrilo para HPLC. Panreac.
- Filtros de 0,45 μ de diámetro de poro. Millipore.

Método:

Se toman al azar diez muestras de tal peso que contengan, teóricamente la dosis de principio activo (150 mg de lobuprofeno).

Cada muestra se tritura en un mortero de porcelana, se

lleva a 25 ml con acetonitrilo y se mantiene durante diez minutos en agitación. Una alícuota se filtra y se diluye convenientemente con el mismo solvente, para obtener la concentración de 1 mg/ml. Se valora por HPLC en las condiciones indicadas en el capítulo de validación (pag:125).

La concentración real de la muestra se calcula mediante la ecuación de la recta de regresión obtenida con lobuprofeno del mismo lote de fabricación que el de la fórmula correspondiente.

Con los resultados de la diez determinaciones se calcula el contenido medio en principio activo y su desviación respecto al teórico. La desviación máxima tolerada para muestras de un peso mayor de 150 mg, es del 5%.

En cuanto a la uniformidad de contenido se siguen las especificaciones de la Farmacopea Europea y Farmacopea Británica para comprimidos, es decir, el granulado se considera aceptable si cada contenido individual está entre los límites del 85 y 115 % del contenido medio. Si más de un contenido individual está fuera de estos límites o uno fuera del 75 y 125 % , el granulado es rechazado. Si no más de uno está fuera de los límites del 85 - 115 % y ninguno fuera de los límites del 75 - 125 % se determina el contenido individual de otras veinte muestras tomadas al azar. El granulado cumple si no más de uno de los treinta está fuera del 85 - 115

% y ninguno fuera del 75 - 125 % (81).

En la Farmacopea de los Estados Unidos se exige, además, un coeficiente de variación menor o igual al 6 % cuando se analizan diez muestras, o menor o igual al 7.8 % cuando se analizan treinta.

1.2.- PROPIEDADES DE FLUJO

1.2.1.- Angulo de reposo

Se han empleado muchas propiedades angulares para determinar el flujo de un granulado (82-90).

La más extendida es el ángulo de reposo, el cual es una medida del coeficiente estático de fricción interparticular y es el máximo ángulo posible entre la superficie de un montón y el plano horizontal.

Valores de ángulo de reposo $< 30^\circ$ generalmente indican un material de flujo libre y ángulo $> 40^\circ$ sugiere un material cohesivo, de mal flujo (83).

Una buena prueba auxiliar para determinar el flujo de un

material es la de compresibilidad. Estos dos métodos juntos dan una indicación razonable de las propiedades de flujo de un material (92).

Son varios los factores que influyen en esta característica. Entre otros:

- 1.- Tamaño de partícula.
- 2.- Proporción de aglutinante: Una cantidad excesiva de este tipo de excipiente origina granulados de baja fluidez.
- 3.- Cantidad de humedad del material: A mayor humedad peores propiedades de flujo.
- 4.- Forma de las partículas: La irregularidad de las partículas, incrementa el ángulo de reposo.

Material:

Embudo de cristal de las siguientes características:

- Diámetro de cono: 15cm.
- Altura del vástago: 15cm.
- Diámetro interior del vástago: 12mm.

Método:

El embudo se sujeta por medio de un soporte a una altura tal que el orificio inferior del vástago esté situado a 2,5 cm de altura del plano horizontal (H).

Una cantidad exactamente pesada del material se deja caer libremente por el embudo. La cantidad de muestra será la suficiente para que el vértice del cono que forme toque el extremo inferior del vástago del embudo. Se mide en papel milimetrado la extensión del cono en cuatro diámetros, el valor medio será el diámetro D.

Mediante la siguiente fórmula se obtiene el ángulo de reposo α :

$$\text{tang } \alpha = \frac{H}{D/2}$$

El ensayo se repite cinco veces.

1.2.2.- Densidad, compresibilidad y porosidad

El volumen aparente de un polvo difiere de su volumen real debido a la presencia de mayor o menor cantidad de aire entre las partículas.

La densidad de un granulado o polvo, así como la porosidad y la dureza, son a menudo propiedades interrelacionadas. La densidad influye en la compresibilidad, porosidad de los comprimidos, disolución y otras propiedades.

Se puede hablar de tres tipos de densidades según Heywood (93) :

DENSIDAD REAL: Masa de partículas, dividido por su

volumen, excluyendo poros abiertos y cerrados.

DENSIDAD APARENTE: Masa de las partículas, dividido por su volumen, incluyendo poros abiertos y excluyendo los cerrados.

DENSIDAD EFECTIVA: Masa de las partículas, dividido por el volumen de las mismas, incluyendo poros abiertos y cerrados.

Entendiéndose por poros abiertos, el volumen no ocupado, o vacío, por las partículas y como poros cerrados, el volumen que ocupan los poros, capilares etc de las partículas.

Densidad aparente y compresibilidad

Material:

- Densímetro STAV 2003 J.RNGLELSMANNAG JEL.
- Probeta de 100 cc

Método:

Se determina por el método de vibración descrito ampliamente en la bibliografía (Newman-Buttler-Van Ooteghem) (85,89,90,92,94-97) utilizando una probeta graduada de 100 cc de capacidad , que se somete, mediante un motor, a un número fijado de golpes: 10-50-100-200-300-400-500, anotando el volumen después de cada serie de golpes.

La densidad aparente se calcula mediante la fórmula:

$$DA(g/ml) = \frac{M(g)}{VF(ml)}$$

M = masa del sólido.

VF = volumen ocupado por el sólido cuando presente el mayor empaquetamiento posible, es decir, cuando el volumen ya no disminuye al aumentar el número de golpes.

La compresibilidad se determina mediante la fórmula:

$$C = \frac{DA - Da}{DA} * 100$$

Da = Es la densidad aparente antes de la agitación.

DA = Densidad aparente después de la agitación.

Densidad real

Material:

- Picnómetro de sólidos.
- Balanza de precisión H 10T. Mettler.
- Benceno saturado de muestra

Método:

Se emplea el método del picnómetro (90,97-99). Este método consiste en determinar el volumen ocupado por el sólido a partir del volumen desplazado cuando se sumerge en un líquido. Este líquido será capaz de mojar por completo al sólido sin ser absorbido por él. Como líquido se emplea un solvente orgánico.

Se procede de la manera siguiente:

- Temperatura de trabajo : 20°C.
- Se prepara una solución sobresaturada de cada fórmula en benceno y se mantiene en agitación durante 24 h , se filtra.
- Se determina la densidad del benceno a 20 °C, siendo DB = 0.8763 g/cc.
- Se tara al picnómetro (A g), y se introduce en él aproximadamente 3 gramos de muestra. El peso total del picnómetro más la muestra es B g.
- Se enrasa con benceno saturado y se vuelve a

pesar (P g).

El volumen de líquido utilizado (VB) es:

$$VB = \frac{(P - B)}{DB}$$

y el volumen de la muestra (Z):

$$Z = Vp - VB$$

Vp = volumen del picnómetro (determinado con agua, a 20 °C).

La densidad real será por lo tanto:

$$DR = \frac{G}{Z}$$

G = gramos de la muestra (B - A).

Porosidad

La porosidad es la medida de los espacios vacíos dentro de un polvo o un granulado y puede ser calculada a partir de la densidad real y aparente.

Expresado en porcentaje:

$$\text{Porosidad} = \left[1 - \frac{\text{Densidad aparente}}{\text{Densidad real}} \right] * 100$$

La porosidad indica el tipo de empaquetamiento que puede tener el material. Un polvo o granulado de alta porosidad suelen presentar problemas en el flujo (6,82,89,92,97,100).

La porosidad y la densidad pueden servir como índice de la reproducibilidad de la técnica de granulación empleada.

1.3.- ANALISIS GRANULOMETRICO

1.3.1.- Tamaño de partícula y superficie específica

La tamización es el método más sencillo y ampliamente usado para determinar el tamaño de partícula. Este método consiste en hacer una cascada de tamices, en la cual cada tamiz tendrá una luz de malla más pequeña que el inmediatamente superior. La muestra se coloca en el de mayor luz de malla y se somete a una vibración. Terminada ésta, se separan los tamices y se pesa la porción de muestra retenida en cada tamiz (83,95,101-104).

Los resultados se presentan en una tabla donde quedan reflejados , para cada tamaño de partícula ó diámetro medio (intervalo de micras entre la luz de malla de dos tamices consecutivos) , el porcentaje en peso de muestra y el porcentaje acumulado.

Mediante la representación gráfica se obtienen los histogramas y las curvas de frecuencia correspondientes.

Respecto a su tamaño , las partículas pueden seguir una distribución normal o una distribución logaritmo - normal y permite caracterizar la población mediante los parámetros :

- Diámetro medio, en peso.
- Desviación típica.
- Diámetro medio volumen superficie (dv/s), en peso.

Distribución logaritmo-normal

Es la distribución más frecuentes en los sistemas de partículas. Cuando se representa , en escala de probabilidades , el porcentaje acumulado en peso frente al logaritmo del diámetro medio de las partículas, se obtiene una linea recta (105).

El diámetro medio geométrico (dg) es el tamaño que corresponde al 50 % sobre el eje del porcentaje acumulativo.

$$dg = \text{antilog} \left[\frac{\sum_{i=1}^n ni \log di}{\sum_{i=1}^n ni} \right] = d (50\%)$$

di = Diámetro medio de cada intervalo.

ni = peso de partículas en cada intervalo.

La desviación típica geométrica (sg) es la relación de los tamaños correspondientes al 84,1 % y 50% ó 50% y 15,9% sobre el eje de porcentajes acumulados.

$$sg = \text{antilog} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n ni (\log di - \log dg)^2}{\sum_{i=1}^n ni}}$$

$$= \frac{d(84,1\%)}{d(50\%)} = \frac{d(50\%)}{d(15,9\%)}$$

El diámetro medio volumen superficie (diámetro de la esfera que presenta una relación superficie / volumen igual a la que muestra la media de las partículas en estudio) es uno de los caminos para determinar la superficie específica (Se). Para una distribución logaritmo-normal se calcula mediante la expresión:

$$\log dv/s = \log dg - 1,151 \log' sg$$

Distribución normal

La población de partículas tendrá una distribución normal cuando al representar el porcentaje acumulado en escala de probabilidades frente al diámetro medio se obtiene una línea recta.

El diámetro medio aritmético (d_a) es el tamaño que corresponde al 50% sobre el eje de porcentaje acumulado. Su expresión matemática es :

$$d_a = \frac{\sum_{i=1}^n n_i d_i}{\sum_{i=1}^n n_i} = d (50 \%)$$

n_i = Peso de partículas en cada intervalo.

d_i = Diámetro medio en cada intervalo.

La desviación típica (s):

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n n_i (d_i - d_a)^2}{\sum_{i=1}^n n_i}} =$$

$$= 84,1 \% - 50 \%$$

El diámetro medio volumen superficie (d v/s) se puede calcular mediante la expresión general:

$$dvs = \frac{\sum_{i=1}^n n_i d_i^3}{\sum_{i=1}^n n_i d_i^2}$$

La superficie específica se calcula mediante la expresión:

$$Se = \frac{6}{D \cdot d \cdot v/s}$$

D = densidad.

Material

- Tamizadora automática Retsch - KG 3D.
- Siete tamices de acero inoxidable de luz de malla: 1000, 800, 500, 300, 200, 125 y 75 μ .

Método

Se colocan todos los tamices en cascada y se vierte sobre el superior , que corresponde al de mayor luz de malla,

aproximadamente 100 gramos del granulado. Se fijan a la tamizadora y se somete el conjunto a una vibración durante 10 minutos , pasados los cuales se procede a pesar las diferentes fracciones retenidas.

1.4.- RESISTENCIA MECANICA DEL GRANULADO: FRIABILIDAD

La resistencia mecánica del granulado puede afectar a los cambios en la distribución del tamaño de partícula del mismo y consecuentemente a la compresibilidad del material.

Factores tales como el sistema de granulación, cantidad y naturaleza del aglutinante, contenido en humedad, tamaño de partícula, influyen en las propiedades mecánicas del granulado (85,92,106).

Para determinar este parámetro los métodos más usados son (83).

- 1.- Fuerza requerida para destruir el granulado colocado sobre un yunque.
- 2.- La tendencia del granulado a romperse cuando se le somete a fuerzas destructivas en

pequeños espacios (friabilidad).

Material

- Recipiente de vidrio de 100 cc de capacidad.
- Tamiz de 200 μ de luz de malla.

Método

La friabilidad del granulado se determina usando una modificación del ASTM (American Society for Testing and Materials) (90,92,96).

50 gramos de muestra exactamente pesados y tamizados por 200 μ para eliminar los finos, se introducen en un recipiente de vidrio de 100 cc de capacidad. El recipiente se agita con movimientos regulares durante dos minutos, se separa el polvo por tamización y se determina el porcentaje de pérdida del producto. Esta operación se repite hasta un total de 10 minutos. La pérdida final ha de ser inferior al 10 %.

1.5.- DETERMINACION DE LA HUMEDAD

El contenido en humedad tiene sobre todo interés en granulados obtenidos por vía húmeda. Un granulado demasiado húmedo (> 3%) produce adherencia en los punzones a la hora de comprimir y mal flujo. Por el contrario un granulado seco (< 3%) es pulverulento, con alto porcentaje de finos y con problemas de flujo. Los niveles optimos de humedad generalmente estan entre un 1 - 2.5% (61,89,94,98).

Material

- Hidranal composite 5 de Scharlau (reactivo de Karl-Fischer).
- Metanol exento de agua para Karl - Fischer. Scharlau.
- Jeringuilla Hamilton de 50 μ l.
- Pesasustancias con protección para la humedad.
- Titroprocesador 682 con unidad dosificadora 665. Metrohn.

Método

La determinación de la humedad se lleva a cabo por el método de Karl - Fischer (indicado en la Farmacopea Europea, la Farmacopea de los Estados Unidos (método I) y la Farmacopea Británica (método I)).

Condiciones del método :

El ensayo se realiza sobre unos 250 mg , exactamente pesados y previamente triturados, de la muestra.

- Tiempo mínimo de extracción : 500 segundos.
- Tiempo de lectura : 30 segundos después de la variación de potencial.

Se realizan tres valoraciones de cada muestra. Los resultados se expresan en tanto por ciento de agua.

$$\% \text{ agua} = \frac{n * f * 100}{p}$$

n = ml de reactivo de Karl - Fischer gastado.

f = Factor del reactivo Karl - Fischer. (mg de agua que equivalen a 1 ml de reactivo).

p = peso de muestra en mg.

2.- ENSAYOS DE COMPRIMIDOS

2.1.- DIMENSIONES Y ASPECTO

Las dimensiones se determinan en cinco comprimidos mediante un pie de rey , expresando los resultados como valores medios. Si los comprimidos son convexos las dimensiones que los tipifican son :

- Diámetro (d).
- Altura en la parte central (H).
- Altura en los bordes (h).

Es importante que el color y la superficie de un producto sea uniforme, no solamente por su aspecto, sino porque podría ser asociado por el consumidor con una no uniformidad

de contenido y precaria calidad del medicamento.

La uniformidad de color y superficie se realiza mediante la observación visual de 20 comprimidos tomados al azar. Esta evaluación es subjetiva y depende de la persona que la realiza.

2.2.- CONTENIDO EN HUMEDAD

Se determina el porcentaje de agua en las muestras por el método de Karl-Fischer descrito en el ensayo de humedad del material a comprimir.

Método

Se pulverizan finamente 10 comprimidos y se pesa exactamente una cantidad aproximada a 250 mg. Se realizan tres determinaciones. En el resultado se expresa la media de estos valores y el coeficiente de variación.

2.3.- PESO MEDIO: DESVIACION RESPECTO AL TEORICO Y UNIFORMIDAD DE PESO

El peso del comprimido lo determinan las dimensiones del mismo y la densidad de la mezcla. Todas las farmacopeas dan especificaciones respecto a las desviaciones en el peso teórico y uniformidad , siendo éstas más o menos estrictas según sea el peso de los comprimidos .

Las causas de la no uniformidad de peso pueden dividirse en:

1.- Problemas del material a comprimir:

- Mal flujo
- Partículas de muy diferente tamaño.

2.- Problemas mecánicos.

Material

- Balanza de precisión Mettler H 10T.

Método

Se cogen al azar 20 comprimidos y se pesan individualmente , se determina el peso medio.

La desviación del peso medio respecto al teórico habrá de ser menor o igual al 5% puesto que los comprimidos tienen un peso mayor de 150 mg.

Según la Farmacopéa Británica no más de dos de los pesos individuales se pueden desviar del peso medio en más del porcentaje indicado abajo y ninguno más del doble.

| <u>Peso medio(mg)</u> | <u>% desviación</u> |
|------------------------------|---------------------|
| 80 o menos. | 10 |
| Más de 80 y menos de 250. | 7,5 |
| 250 o más. | 5 |

Las exigencias de la Farmacopéa de los Estados Unidos

son que no más de dos comprimidos sobrepasen el límite permitido del 85 - 115 % y ninguno sobrepase más del doble.

2.4.- CONTENIDO EN PRINCIPIO ACTIVO: DESVIACION RESPECTO AL TEORICO Y UNIFORMIDAD

El peso no puede ser usado como indicador de un contenido uniforme, excepto cuando el principio activo constituya, como mínimo, el 90 % del peso total del comprimido.

Tres factores contribuyen a que existan problemas en la uniformidad de contenido:

- Distribución no uniforme del principio activo en el polvo o granulado.
- Estratificación del material a comprimir durante los diferentes procesos.
- Variaciones en el peso del comprimido.

Como consecuencia, la distribución del principio activo en los comprimidos no es mejor que en el polvo o granulado

del que proceden, por lo tanto es aconsejable determinar la uniformidad de contenido en el material antes de la compresión (83).

Se determina el contenido en principio activo en diez comprimidos según la metodología y especificaciones indicados en la página 153 (contenido en principio activo en el material a comprimir).

2.5.- CARACTERISTICAS MECANICAS

2.5.1.- Resistencia a la fractura

Por razones de manejabilidad , unos comprimidos deben presentar cierta resistencia a la fractura. La resistencia a la fractura depende de factores de formulación y proceso de elaboración (96,108-115).

Los factores que alteran la resistencia a la fractura durante el curso de una fabricación son:

- Variaciones en la velocidad de la máquina y presión aplicada.

- Cambios en la distribución de tamaño de partículas del material a comprimir, lo cual altera el peso del llenado de los punzones.

Material

- Durómetro Erweka.

Método

Se mide la resistencia a la fractura en diez comprimidos por la carga radial mínima necesaria para partirlos. La presión necesaria para producir la ruptura se da en kg /cm².

2.5.2.- Friabilidad

Los comprimidos que tienden a formar polvo, ensucian en demasía las áreas de producción, transporte, envasado etc y pueden ocasionar problemas de variación de peso o uniformidad de contenido. Valores más altos de lo normal pueden producirse si se utilizan punzones muy concavos, muy usados , sucios o rotos en sus bordes , ya que originan unos comprimidos

dos con reborde que se rompe en el ensayo de friabilidad. La humedad influye también en este valor: granulados muy secos, conteniendo menos de un 1 % de humedad, dan como resultado comprimidos con altos valores de friabilidad (83,114).

Material

- Balanza de precisión Mettler H10T.
- Friabilómetro Turu Grau.

Método

El ensayo se realiza introduciendo diez comprimidos pesados sin polvo , en un friabilómetro, donde se les mantiene durante 5 y 18 minutos a 20 rpm. Pasado el tiempo fijado se quita el polvo a los comprimidos y se pesan . La pérdida de peso expresada en tanto por ciento deberá ser menor o igual a 0.8 % , a las 100 vueltas , para dar los comprimidos como válidos. También serán rechazados si los comprimidos se rompen o exfolian.

La expresión matemática de la friabilidad:

$$\% \text{ perdida} = 100 \left[1 - \frac{Pf}{Pi} \right]$$

Pf = Peso final de los comprimidos sin polvo.

Pi = Peso inicial de los comprimidos sin polvo.

2.6.- TIEMPO DE DISGREGACION

Se entiende por disgregación , la ruptura de un comprimido en pequeñas partículas o gránulos en contacto con un líquido. Los excipientes que afectan en mayor medida a este parámetro son los disgregantes y lubricantes, tanto en cuanto a su naturaleza como a su proporción (115-118).

Entre otros factores cabe resaltar la relación directa entre la presión aplicada en la compresión y el tiempo de disgregación (114).

Aunque la disgregación de los comprimidos puede considerarse la fase inicial del proceso de liberación del principio activo, el valor de tiempo de disgregación obtenido "in vitro" , no guarda relación con lo que ocurre "in vivo" . La

importancia de este ensayo radica en la información que proporciona para controlar la uniformidad de lotes, siempre que se realice en las mismas condiciones experimentales.

Material

- Utillaje según Farmacopéa de los Estados Unidos y Farmacopéa Británica.

Método

Se sigue las especificaciones de la Farmacopea Británica, de seis comprimidos ensayados, todos han de disgregar en un tiempo inferior a 15 minutos.

Como líquido de ataque se emplea jugo gástrico artificial (3 g de pepsina, 6 ml de ácido clorhídrico concentrado para 1000 ml, enrasar con agua destilada) a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

2.7.- VELOCIDAD DE DISOLUCION

El conocimiento del proceso de disolución de los fárma-

cos a partir de las formas farmacéuticas que los contienen, es fundamental en los estudios de formulación (115,117,119, 120-127).

Los objetivos de un estudio de disolución en vitro son:

- 1.- Determinar la cantidad de medicamento liberada de la forma farmacéutica y el tiempo necesario para ello.
- 2.- Garantizar que la velocidad de liberación del fármaco sea uniforme de lote a lote.

Las propiedades fisicoquímicas de los fármacos en estado sólido, pueden condicionar su biodisponibilidad en las formas farmacéuticas en que se administran. Esto es particularmente importante , cuando se trata de principios activos poco solubles en agua, en cuyo caso, la disolución de los mismos puede ser el factor limitante de su absorción (128-135).

En cuanto a la afirmación de que ningún fármaco se absorbe si no se ha disuelto previamente, Kaplan (120) opina que la importancia de este posible factor limitante se acentúa cuando la hidrosolubilidad del fármaco que se maneja es inferior al 0,3 % (p/v) al pH que prevalece en el lugar de absorción.

Cinéticas de disolución

La absorción es un proceso dinámico y la desaparición de fármaco disuelto del lugar de absorción suele ser muy rápida debido al drenaje que efectúa el plasma.

En los ensayos "in vitro" debe conseguirse una aproximación a esta circunstancia mediante dos procedimientos:

1.- Adicionando, junto al fluido de disolución, una capa de disolvente orgánico inmiscible, en el cual es muy soluble el fármaco y lo extrae del líquido de disolución.

2.- Utilizando volúmenes de fluido suficientemente elevados para mantener baja la concentración de fármaco disuelto a lo largo de todo el ensayo (menos del 20 % de la concentración a saturación del fármaco), este procedimiento es el más extendido. Esta condición se denomina con la palabra "sink".

La ecuación que rige el proceso de disolución es la de Noyes - Whitney,

$$\frac{dc}{dt} = - K * S$$

K = Constante de disolución de primer orden, depende del fármaco y de las condiciones experimentales.

según la cual la velocidad de disolución es función del área superficial del sólido (S), siempre que se trabaje en condiciones "sink". Si durante el proceso de disolución se mantiene constante la superficie del sólido, la cinética sigue un orden cero. El caso más general, sin embargo, aplicable a la inmensa mayoría de los fármacos poco solubles en agua, es la variación de la superficie durante la disolución, en cuyo caso la cinética del proceso dependerá de las características del sólido.

Modelos cinéticos para explicar el proceso basados en datos experimentales

1.- **Cinética de primer orden :** La superficie del sólido varía con el tiempo de modo directamente proporcional a la cantidad de fármaco no disuelto:

$$Q = Q_m \left[1 - e^{-K_d (t - t_0)} \right]$$

Q = Cantidad disuelta a un tiempo t .

Q_m = Cantidad máxima disuelta.

K_d = Constante de velocidad de disolución.

t_0 = Tiempo de latencia.

Se entiende por tiempo de latencia, el tiempo que tarda en iniciarse la disolución de un fármaco cuando se encuentra en formas agregadas.

En esta cinética se define una semivida de disolución (contada a partir de t_0) o tiempo de disolución 50 % y se relaciona con la K_d mediante la expresión:

$$t_{50\%} = t_{1/2} = \frac{0.693}{K_d}$$

2.- Cinética de la raíz cúbica o Hixon-Crowell: La variación de la superficie del sólido durante la disolución

es función directa de la raíz cúbica del cuadrado del volumen del sólido.

$$\sqrt[3]{Q_m} - \sqrt[3]{(Q_m - Q)} = K_d * (t - t_0)$$

La ecuación de Weibull (136), propuesta por este autor en 1951, es una ecuación de carácter mucho más general y da una idea muy concreta de la cinética global del proceso:

$$Q = Q_m * \left[1 - e^{- \left[\frac{t - t_0}{t_d} \right]^B} \right]$$

t_d = Es un tiempo de disolución medio y se define como el tiempo necesario para que se disuelva el 63,2 % del fármaco existente en el sólido.

β = Es una cifra adimensional, cuyo valor absoluto se asimila al orden que sigue el proceso de la disolución. Así si es próximo a cero, la cinética aparente del proceso es cero, si es cercano a uno, la cinética es de primer orden aparente, si es mayor, la cinética es de orden superior y la curva tiende claramente a la sigmoidea, si alcanza valores intermedios, la cinética es combinada.

Material

- Baño termostatzado a $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.
- Vaso de precipitado de 5000 cc.
- Varilla de vidrio en forma de semicírculo.
- Agitador de velocidad variable Heidolph.
- Conos filtrantes de $0,45 \mu$ de 13 mm de diámetro MFS-13.

Método

Para poder mantener las condiciones "sink" a lo largo de todo el ensayo se trabaja con volúmenes de líquido de ataque

de 5000 cc.

Se emplea una modificación del primer método descrito en la Farmacopea de los E.E.U.U. y la Británica para la determinación de la velocidad de disolución de comprimidos, las condiciones del ensayo son:

- volumen de disolución: 5000 cc.
- líquido de ataque: ClH 0,1 N.
- Temperatura: $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.
- Posición de la varilla en el vaso: siguiendo el eje axial.
- Dimensiones de la varilla:
 - . eje vertical: 4 cm.
 - . eje horizontal: 8 cm.
- Distancia varilla-fondo: 5 cm.
- Velocidad de agitación: 200 rpm.
- Volumen de extracción: 5 cc.

Los tiempos de extracción de las muestras dependeran de la fórmula de los comprimidos a ensayar. El volumen de líquido extraído se repone inmediatamente con ClH 0,1 N atemperado a 37°C.

Las muestras son filtradas por 0,45 μ y se determina su concentración en principio activo por HPLC.

La cantidad de lobuprofeno disuelto en cada muestra se calcula mediante la expresión matemática:

$$Q_t = 5000 * A_n + 5 (A_{n-1} + A_{n-2} + \dots + A_2 + A_1)$$

$$\text{siendo } A_0 = 0$$

Q_t = mg disueltos corregidos de lobuprofeno al tiempo t.

A_n = mg/ml disueltos en cada tiempo.

Estos valores de Q_t son calculados con el programa de ordenador MATCHAD.

A los datos experimentales obtenidos se les aplica la ecuación de Weibull para obtener mediante su parámetro b, una

idea aproximada de la cinética del proceso (este cálculo matemático se realiza con la ayuda de un programa de ordenador).

Posteriormente se ajustan los valores reales a los modelos teóricos de cinética de primer orden y cinética de la raíz cúbica en un ordenador HP - 85 mediante el programa ELSFIT que nos da como información:

- Valores estimados de la cantidad disuelta.
- Constante de velocidad de disolución.
- Tiempo de latencia.

El mejor ajuste se determina bien por el coeficiente de variación de los parámetros calculados o mediante el coeficiente de correlación entre los valores experimentales y estimados ($r_{exp / est}$).

Con la cinética del mejor ajuste se determina el t_{50} y el t_{70} .

3.- COMPRIMIDOS

INSTRUMENTAL ESPECIFICO

- Máquina comprimidora excéntrica B-MT-515. BONALS.
- Punzones redondos biconvexos de 9,5 mm de diámetro.
- Mezcladora cúbica AR400. ERWEKA.
- Amasadora AM-10. TURU-GRAU.
- Granuladora centrífuga GC-75. TURU-GRAU.
- Emulsionador ultra-turrax T-25. IKA.
- Bomba peristáltica PA-SF-5. IKA.
- Pistola automática WA I NBA . WALTHER-PILOT.

- Paila convencional tamaño experimental revestida de Eudragit.
- Ventilador de aire caliente.
- Sistema de ventilación de aire de salida.

MATERIAS PRIMAS

Principio activo:

- Lobuprofeno lote L-1.

Excipientes:

- Lactosa monohidrato (Borculo).
- Almidón de maiz (Cerestar Iberica).
- Avicel p 101 (FMC).
- Emcompress (Mendell).
- Gelatina (Deutche Gelatine).

ELABORACION COMPRIMIDOS

- Goma arábica (Tic Gums).
- Acdisol (FMC).
- Carbonato de magnesio ligero (Mackesson).
- Talco (Sociedad Española de Talcos).
- Estearato de magnesio (Witco Chemical).
- Compritol 888 (Gattefosse).
- Eudragit E 100 (Röhn - Pharma).
- Dioxido de titanio (Panreac).
- Polietilenglicol 6000 (Panreac).
- Laca azul brillante V (Williams).

3.1.- COMPRIMIDOS TIPO CD-1

3.1.1.- Composición

| | % | Por unidad (mg) |
|-----------------------------|-------|----------------------|
| <hr/> | | |
| Lobuprofeno ----- | 64,2 | 150 |
| Almidón STA RX 1500 ----- | 3,95 | 9,20 |
| Avicel PH 101 ----- | 26,97 | 62,84 |
| Acdisol ----- | 0,19 | 0,44 |
| Talco ----- | 1,97 | 4,59 |
| Estearato de magnesio ----- | 2,66 | 6,19 |
| Peso teórico | | 233 mg |

3.1.2.- Método de fabricación

1.- Tamizar el lobuprofeno por 300 μ .

- 2.- Tamizar el almidón, el avicel (previamente desecado 24 horas a 40 °C) y el acdisol por 500 μ .
- 3.- Agitar en la mezcladora cúbica durante 15 minutos.
- 4.- Añadir los lubricantes previamente tamizados por: talco 100 μ y estearato de magnesio por 0.75 μ . Agitar en la cúbica durante 10 minutos.
- 5.- Compresión.

3.1.3.- Resultados

Previos a la compresión

En la tabla XVIII quedan recogidos los resultados de los ensayos de ángulo de reposo, con 34,21 g de muestra, obteniéndose un valor medio de 40,73°, el de densidad aparente siendo de 0,4914 g/cc y el ensayo de compresibilidad teniendo como resultado 32,66 %.

Con esta fórmula se obtiene un valor de densidad real de 1,8203 g/cc y una porosidad de 73,00 % , ambos valores se encuentran en la tabla XIX.

En la tabla XX queda reflejado la desviación respecto al contenido teórico y uniformidad de contenido de la fórmula. Presenta un valor medio de 25,36 mg lo que supone un 1,44 % de desviación respecto al teórico (25 mg). Los datos individuales presentan una desviación estandar de 0,74, siendo la superior e inferior respecto al valor medio de 4,44 % y 2,72 % respectivamente.

ELABORACION COMPRIMIDOS

| α | P(g) | Vi | Da | Vf | DA |
|------------------------------|-------|-----|----------------------------------|----|----------------------------------|
| 41,57 | 33,09 | 100 | 0,3309 | 67 | 0,4938 |
| 41,13 | 33,09 | 100 | 0,3309 | 68 | 0,4866 |
| 40,28 | 33,09 | 100 | 0,3309 | 67 | 0,4938 |
| 39,69 | | | | | |
| 41,01 | | | | | |
| $\bar{\alpha} = 40,73^\circ$ | | | $\bar{Da} = 0,3309 \text{ g/cc}$ | | $\bar{DA} = 0,4914 \text{ g/cc}$ |
| COMPRESIBILIDAD = 32,66% | | | | | |

Tabla XVIII: Angulo de reposo (α), densidad aparente (DA) y compresibilidad de la fórmula CD-1.

| A(g) | B(g) | G(g) | P(g) | M(cc) | Z(cc) | DR(g/cc) |
|---------|---------|--------|---------|---------|--------|----------|
| 41,0181 | 43,5485 | 2,5304 | 93,0917 | 56,5368 | 1,4903 | 1,6978 |
| 41,0181 | 43,4671 | 2,4480 | 93,1764 | 56,7263 | 1,3008 | 1,8826 |
| 41,0181 | 43,4048 | 2,2867 | 93,1419 | 56,7580 | 1,2690 | 1,8807 |

DR = 1,8203 g/cc
CV = 5,830 %

POROSIDAD = 73,00 %

A = Tara del picnómetro.

B = Peso del picnómetro más la muestra.

G = Peso de la muestra (B - A).

P = Peso del picnómetro, la muestra y el líquido humectante.

M = Volumen del líquido humectante utilizado (P - B) / DT,
siendo DT la densidad del líquido humectante.

Z = Volumen que ocupa la muestra (V - M).

DR = Densidad real (G / Z).

Tabla XIX: Densidad real y porosidad de la fórmula CD-1,

| n | mg p.a. | |
|----|---------|---|
| 1 | 24,32 | |
| 2 | 26,11 | |
| 3 | 24,86 | |
| 4 | 25,50 | $\bar{X} = 25,36 \text{ mg}$ |
| 5 | 25,87 | $S = 0,74 \text{ mg}$ |
| 6 | 26,10 | $CV\% = 2,91$ |
| 7 | 24,40 | "t" (n=9;P=0,01) = 2,821 |
| 8 | 25,82 | $\bar{X} \pm t * \frac{S}{\sqrt{n-1}} = 25,36 \pm 0,69$ |
| 9 | 24,59 | |
| 10 | 26,03 | |

Contenido teórico = 25 mg
 Desviación respecto al contenido teórico = 1,44 %
 Desviación respecto al valor medio:
 Límite superior = 4,44 %
 Límite inferior = 2,72 %

Tabla XX: Desviación respecto al contenido teórico y uniformidad de contenido de la fórmula CD-1.

Después de la compresión

En la tabla XXI se indican las dimensiones de los comprimidos biconvexos obtenidos. Estos comprimidos presentan un color blanco y una textura ligeramente áspera al tacto.

En el ensayo de uniformidad de contenido en principio activo, cuyos resultados se recogen en la tabla XXII, se obtiene un valor medio de $145,41 \text{ mg} \pm 1,47$, lo que supone un 3,06 % de desviación respecto a los 150 mg teóricos. Las desviaciones individuales son de 1,20 % y 4 %, superior e inferior respectivamente.

En la tabla XXIII se incluyen los resultados del ensayo de desviación del peso teórico y uniformidad de peso de los comprimidos. Presentan un peso medio real de $236,2 \text{ mg} \pm 1,29$ que con respecto al teórico de 233 mg, supone una desviación de 1,37 %. La desviación estandar de los 20 valores es de 2,22, mientras que la desviación superior e inferior de los valores individuales es de 1,47 % y 1,79 % respectivamente.

Las características mecánicas, resistencia a la fractura y friabilidad de los comprimidos es de 8,25 Kg y 0,37 % de pérdida de peso a las 100 revoluciones, respectivamente. Ambos resultados se expresan en la tabla XXIV.

El tiempo de disgregación máximo es de 1 minuto 30 se-

gundos.

En las tabla XXV y XXVI se encuentran los resultados del ensayo de velocidad de disolución. Se supone un orden aparente 1 del proceso ya que el parámetro b de Weibull tiene un valor de 1,1279. Este orden queda confirmado al ser superior el coeficiente de correlación de la relación valores experimentales valores estimados para esta cinética ($r = 0,9994$). La constante de velocidad de disolución según esta cinética es de $5,348 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, el valor de t_{50} de 163,61 minutos y el de t_{70} de 276,89 minutos. En la figura 12 se representa el porcentaje medio de la dosis de lobuprofeno cedido en función del tiempo.

| N | d cm | H cm | h cm |
|--------|---------|---------|---------|
| 1 | 0,950 | 0,355 | 0,260 |
| 2 | 0,950 | 0,355 | 0,255 |
| 3 | 0,950 | 0,350 | 0,260 |
| 4 | 0,950 | 0,355 | 0,255 |
| 5 | 0,950 | 0,355 | 0,260 |
| - x | 0,950 | 0,354 | 0,258 |

d = Diámetro

H = Altura mayor

h = Altura menor

Tabla XXI: Dimensiones de los comprimidos tipo CD-1.

| <u>n</u> | <u>mg p.a.</u> | |
|----------|----------------|--|
| 1 | 144,07 | |
| 2 | 147,82 | |
| 3 | 148,20 | |
| 4 | 146,25 | $\bar{X} = 145,41 \text{ mg}$ |
| 5 | 145,53 | $S = 1,56 \text{ mg}$ |
| 6 | 144,00 | $CV\% = 1,07$ |
| 7 | 144,75 | "t" (n=9;p=0,01) = 2,821 |
| 8 | 144,03 | $\bar{X} \pm t * \frac{S}{\sqrt{n-1}} = 145,41 \pm 1,47$ |
| 9 | 144,18 | |
| 10 | 145,35 | |

Contenido teórico = 150 mg
 Desviación respecto al contenido teórico = 3,06 %
 Desviación respecto al valor medio:
 Límite superior = 1,20 %
 Límite inferior = 4 %

Tabla XXII: Uniformidad de contenido en principio activo de los comprimidos tipo CD-1.

| N | mg | N | mg |
|----|-------|----|-------|
| 1 | 235,1 | 11 | 237,4 |
| 2 | 237,9 | 12 | 238,6 |
| 3 | 233,7 | 13 | 235,6 |
| 4 | 236,3 | 14 | 236,7 |
| 5 | 235,4 | 15 | 235,9 |
| 6 | 238,8 | 16 | 237,8 |
| 7 | 239,4 | 17 | 231,9 |
| 8 | 232,6 | 18 | 237,8 |
| 9 | 237,3 | 19 | 234,4 |
| 10 | 232,7 | 20 | 238,6 |

$\bar{X} = 236,20 \text{ mg}$
 $S = 2,23 \text{ mg}$
 $CV\% = 0,94$
 $"t" (n=19 ; p=0,01) = 2,539$
 $\bar{X} \pm t * \frac{S}{\sqrt{n-1}} = 236,20 \pm 1,29$

Peso teórico = 233 mg
 Desviación respecto al peso teórico : 1,37 %
 Desviación respecto al valor medio :
 Límite superior = 1,47 %
 Límite inferior = 1,79 %

Tabla XXIII: Desviación del peso teórico y uniformidad de peso de los comprimidos tipo CD-1.

| <u>RESISTENCIA A LA FRACTURA</u> | |
|----------------------------------|----------------------|
| N | fuerza aplicada (kg) |
| 1 | 7,50 |
| 2 | 7,75 |
| 3 | 6,25 |
| 4 | 8,00 |
| 5 | 7,25 |
| 6 | 9,25 |
| 7 | 8,25 |
| 8 | 10,00 |
| 9 | 8,25 |
| 10 | 10,00 |
| $\bar{x} = 8.25 \text{ kg}$ | |

| <u>FRIABILIDAD</u> | rpm = 20 | |
|---------------------|-------------------------|------------------------|
| | Peso inicial = 2,3871 g | |
| TIEMPO (minutos) | PESO FINAL (g) | PERDIDA DE PESO (%) |
| 5 | 2,3781 | 0,37 |
| 18 | 2,3653 | 0,91 |

Tabla XXIV: Características mecánicas de los comprimidos tipo CD-1.

| TIEMPO (minutos) | mg DISUELTOS | | |
|---------------------|--------------|----------|----------|
| | ENSAYO 1 | ENSAYO 2 | ENSAYO 3 |
| 6 | 1,65 | 2,05 | 1,33 |
| 8 | 2,69 | 3,00 | 1,84 |
| 10 | 3,96 | 3,71 | 2,75 |
| 12 | 4,20 | 4,23 | 3,84 |
| 15 | 5,70 | 8,74 | 3,70 |
| 20 | 7,74 | 12,15 | 6,48 |
| 25 | 13,33 | 15,00 | 10,44 |
| 45 | 20,96 | 25,75 | 19,82 |
| 60 | 28,19 | 33,66 | 29,05 |
| 75 | 35,45 | 43,34 | 35,01 |
| 90 | 41,69 | 46,22 | 40,79 |
| 105 | 46,88 | 53,42 | 47,05 |
| 120 | 54,68 | 59,48 | 56,89 |
| 150 | 63,23 | 72,27 | 62,95 |
| 180 | 76,79 | 86,47 | 81,46 |
| 210 | 86,21 | 93,08 | 87,83 |
| 240 | 91,78 | 98,90 | 93,59 |
| 300 | 101,05 | 109,92 | 107,07 |
| 360 | 111,20 | 116,55 | 116,29 |
| 420 | 115,45 | 122,04 | 118,64 |
| 480 | 121,35 | 126,37 | 122,33 |
| 540 | 128,18 | 133,50 | 129,82 |
| 600 | 128,10 | 135,21 | 132,61 |
| 645 | 132,32 | 136,36 | 136,57 |
| 1440 | 135,53 | 146,25 | 147,00 |

Tabla XXV: Velocidad de disolución de los comprimidos tipo CD-1.

Parametro b de Weibull: 1,1279

$r (\text{exp} / \text{est})$

Primer orden

Raiz cúbica

0,9994

0,9923

Ajuste de primer orden

$$Q_t = 144,71 \cdot \left(1 - e^{-4,348 \cdot 10^{-3} \cdot (t - 4,2068)} \right)$$

$$K_d = 5,348 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1} \quad CV = 5,45 \%$$

$$t_0 = 4,2068 \text{ min.}$$

$$t_{50} = 163,61 \text{ min.}$$

$$t_{70} = 276,89 \text{ min.}$$

K_d = constante de velocidad de disolución.

t_0 = tiempo de latencia.

t_{50} = tiempo al que se disuelve el 50 % de la dosis.

t_{70} = tiempo al que se disuelve el 70 % de la dosis.

Tabla XXVI: Parámetros de la velocidad de disolución de los comprimidos tipo CD-1.

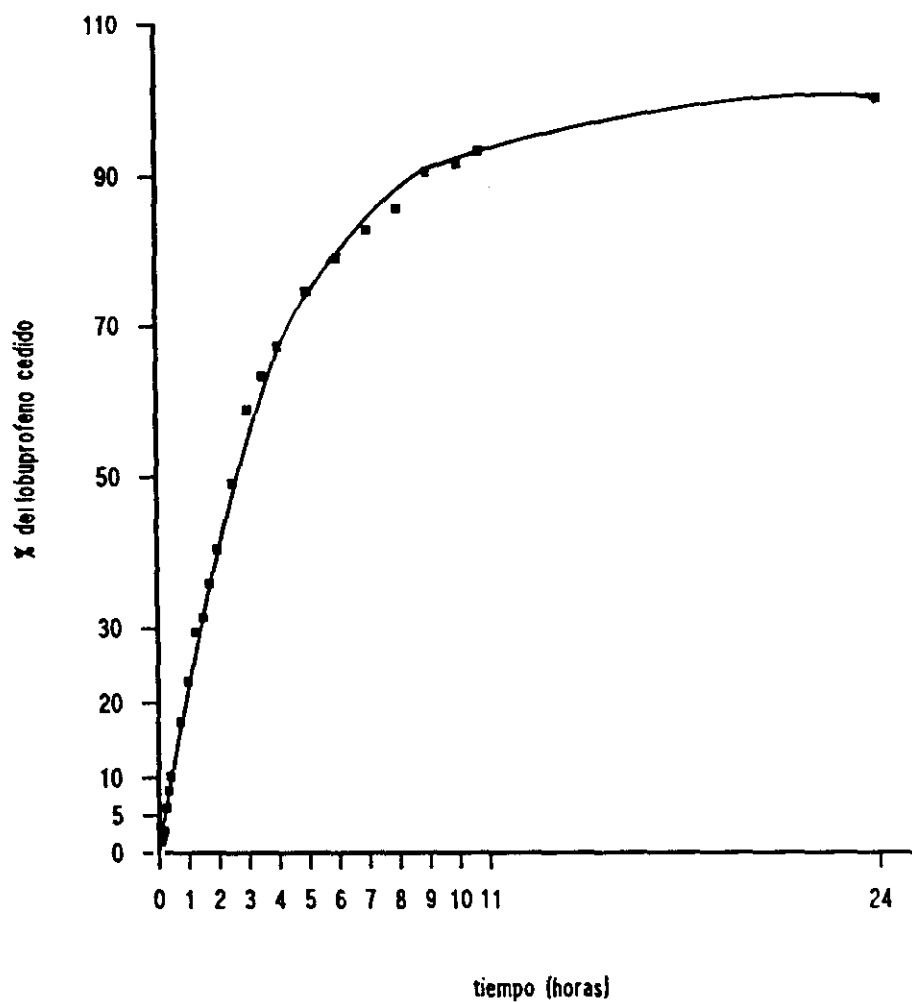


Figura 12: Representación gráfica de los resultados del ensayo de velocidad de disolución de los comprimidos tipo CD-1.

3.1.4.- Comentarios

Aún con una elevada proporción de lobuprofeno, con esta fórmula se obtienen unos valores aceptables de ángulo de reposo y densidad aparente. Los ensayos de los comprimidos son satisfactorios. Como era previsible, por las características de solubilidad del lobuprofeno, el proceso de disolución es muy lento, a pesar de que los comprimidos se disgregan muy rápidamente. Esta fórmula comprime sin dificultad; por todo ello se incluyen en los estudios de estabilidad.

3.2.- COMPRIMIDOS TIPO DC-1

3.2.1.- Composición

| | % | por unidad (mg) |
|-----------------------------|-------|--------------------|
| Lobuprofeno ----- | 54,70 | ----- 150 |
| Emcompress ----- | 34,60 | ----- 94,80 |
| Almidón STA RX 1500 ----- | 3,99 | ----- 10,90 |
| Acdisol ----- | 0,20 | ----- 0,54 |
| Talco ----- | 2 | ----- 5,48 |
| Compritol ----- | 3,98 | ----- 10,90 |
| Estearato de magnesio ----- | 0,50 | ----- 1,37 |

Peso teórico

274 mg

3.2.2.- Método de fabricación

1.- Tamizar el lobuprofeno por 300 μ .

ELABORACION COMPRIMIDOS

- 2.- Tamizar el almidón STA RX 1500, el emcompress y el acdisol por 500 μ .
- 3.- Mezclarlo al lobuprofeno en la mezcladora cúbica durante 15 minutos.
- 4.- Se tamizan los lubricantes: talco por 100 μ , estearato de magnesio por 0,75 μ y compritol por 150 μ .

Se incorporan al resto de la fórmula (excepto el 0.3% del total del estearato de magnesio) y se mantiene en la mezcladora cúbica 10 minutos.
- 5.- Primera compresión.
- 6.- Se trituran los comprimidos en la granuladora. Se tamiza el producto obtenido por 1000 μ .
- 7.- Se le añade el resto del estearato de magnesio (0.3 %). Se agita en la mezcladora cúbica durante 10 minutos.
- 8.- Segunda compresión.

3.2.3.- Resultados

Previos a la primera compresión

En la tabla XXVII quedan recogido los valores del ángulo de reposo, obtenido con 38 gramos de muestra. El valor medio es de $31,38^\circ$. También se incluyen los datos correspondientes al ensayo de densidad aparente y compresibilidad, siendo de 0,4980 g/cc y 13,09 % respectivamente.

Después de la primera compresión

El ángulo de reposo antes de la segunda compresión, determinado con 64,5 gramos de muestra, es de $28,63^\circ$ y queda reflejado en la tabla XXVIII, en la que se indica también el valor medio de densidad aparente (0,7773 g/cc) y el de compresibilidad (8,64 %).

La densidad real de la fórmula queda recogida en la tabla XXIX. Presenta un valor medio de 1,8357 g/cc. Con la densidad aparente y la densidad real, se obtiene el valor de porosidad de 57,65% que también se encuentra en la tabla.

La resistencia mecánica del granulado a los 10 minutos,

se refleja en una pérdida de peso de 0,91 %. En la tabla XXX están recogidos además, los valores a los diferentes tiempos.

En la tabla XXXI se encuentran todos los resultados del análisis granulométrico para la formula DC-1 antes de la segunda compresión. La población de partículas tiene una distribución log - normal , caracterizada por un diámetro medio de $710,17 \mu$, con una desviación típica de 2,3052. El diámetro volumen superficie tiene un valor de $501,14 \mu$ y la superficie específica de $65,22 \text{ cm}^2/\text{g}$. La representasción del histograma y curva acumulativa en probits, corresponde a la figura 13.

En la tabla XXXII quedan recogidos los valores de desviación respecto al contenido teórico y uniformidad de contenido. El valor medio es de $25,61 \pm 0,8905$ para una $p = 0.01$ que supone una desviación del 2,44 % de los 25 mg teóricos. Todas las muestras analizadas se encuentran entre unos límites de desviación del 5,27 % y 5,89 % superior e inferior respectivamente.

| α | P(g) | Vi | Da | Vf | DA |
|------------------------------|-------|----|----------------------------------|----|----------------------------------|
| 32,74 | 38,51 | 90 | 0,4278 | 78 | 0,4937 |
| 28,20 | 38,51 | 90 | 0,4278 | 78 | 0,4937 |
| 32,49 | 38,51 | 87 | 0,4426 | 76 | 0,5067 |
| 32,82 | | | | | |
| 30,68 | | | | | |
| $\bar{\alpha} = 31,38^\circ$ | | | $\bar{Da} = 0,4328 \text{ g/cc}$ | | $\bar{DA} = 0,4980 \text{ g/cc}$ |
| COMPRESIBILIDAD = 13,09% | | | | | |

Tabla XXVII: Angulo de reposo (α), densidad aparente (DA) y compresibilidad de la fórmula DC-1 antes de la primera compresión.

ELABORACION COMPRIMIDOS

| α | P(g) | Vi | Da | Vf | DA |
|------------------------------|-------|----|----------------------------------|----|----------------------------------|
| 29,32 | 68,41 | 95 | 0,7201 | 88 | 0,7773 |
| 24,49 | 68,41 | 97 | 0,7052 | 88 | 0,7773 |
| 28,26 | 68,41 | 97 | 0,7052 | 88 | 0,7773 |
| 29,88 | | | | | |
| 31,21 | | | | | |
| $\bar{\alpha} = 28,63^\circ$ | | | $\bar{Da} = 0,7102 \text{ g/cc}$ | | $\bar{DA} = 0,7773 \text{ g/cc}$ |
| COMPRESIBILIDAD = 8,64 % | | | | | |

Tabla XXVIII: Angulo de reposo (α), densidad aparente (DA) y compresibilidad del granulado de la fórmula DC-1.

| A(g) | B(g) | G(g) | P(g) | M(cc) | Z(cc) | DR(g/cc) |
|---------|---------|--------|---------|---------|--------|----------|
| 41,0181 | 44,6258 | 3,6077 | 93,7194 | 56,0237 | 2,0034 | 1,8008 |
| 41,0181 | 44,3431 | 3,3250 | 93,6247 | 56,2382 | 1,7888 | 1,8587 |
| 41,0181 | 44,6751 | 3,6570 | 93,7898 | 56,0478 | 1,9793 | 1,8476 |

DR = 1,8357 g/cc
CV = 1,674 %

POROSIDAD = 57,65 %

A = Tara del picnómetro.

B = Peso del picnómetro más la muestra.

G = Peso de la muestra (B - A).

P = Peso del picnómetro, la muestra y el líquido humectante.

M = Volumen del líquido humectante utilizado (P - B) / DT,
siendo DT la densidad del líquido humectante.

Z = Volumen que ocupa la muestra (V - M).

DR = Densidad real (G / Z).

Tabla XXIX: Densidad real y porosidad del granulado de la fórmula DC-1.

| TIEMPO (minutos) | PESO (%) |
|--|-------------|
| 0 | 100 |
| 2 | 99,23 |
| 4 | 99,12 |
| 6 | 99,12 |
| 8 | 99,12 |
| 10 | 99,08 |
| Pérdida de peso a los 10 minutos = 0,91% | |

Tabla XXX: Resistencia mecánica del granulado de la fórmula DC-1.

| INTERVALO (μ) | DIAMETRO MEDIO (μ) | g RETENIDOS | %RETENIDO | %RETENIDO ACUMULADO | PROBITS |
|------------------------|-----------------------------|-------------|-----------|------------------------|---------|
| 1000-800 | 900 | 42,94 | 46,87 | 46,87 | 4,9197 |
| 800-500 | 650 | 15,18 | 16,57 | 63,44 | 5,3425 |
| 500-300 | 400 | 6,65 | 7,26 | 70,7 | 5,5446 |
| 300-200 | 250 | 7,95 | 8,68 | 79,38 | 5,8345 |
| 200-125 | 162,5 | 13,52 | 14,75 | 94,13 | 6,5632 |
| 125-75 | 100 | 4,36 | 4,76 | 98,89 | 7,2869 |
| 75-0 | 37,5 | 1,01 | 1,10 | 99,99 | 8,7190 |

Distribución log-normal: $r = 0,9824$

Distribución normal: $r = 0,8328$

Distribución log-normal:

$$\text{probit} = 12,7066 - 2,7028 \log d$$

$$dg = 710,17 \mu$$

$$sg = 2,3052$$

$$dv/s = 501,14 \mu$$

$$Se = 65,22 \text{ cm}^2/\text{g}$$

Tabla XXXI: Análisis granulométrico del granulado de la fórmula DC-1.

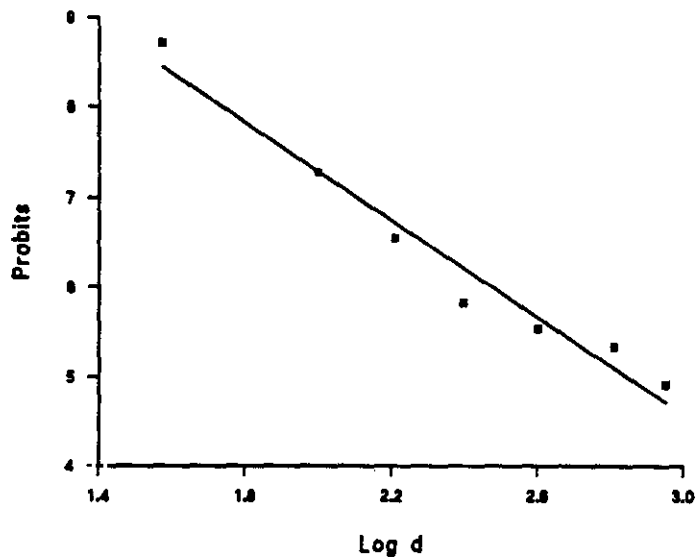
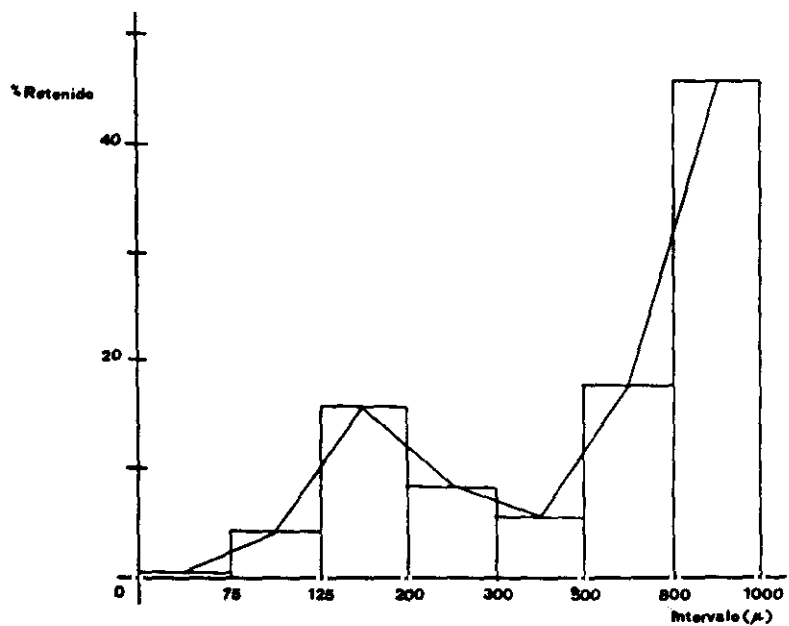


Figura 13: Representación gráfica del histograma y curva acumulada (probits) del granulado de la fórmula DC-1.

| n | mg p.a. | |
|----|---------|---|
| 1 | 26,01 | |
| 2 | 25,79 | |
| 3 | 26,23 | |
| 4 | 24,51 | $\bar{X} = 25,61 \text{ mg}$ |
| 5 | 26,96 | $S = 0,94 \text{ mg}$ |
| 6 | 26,43 | $CV\% = 3,69$ |
| 7 | 24,10 | "t" (n=9; P=0,01) $\approx 2,821$ |
| 8 | 26,21 | $\bar{X} \pm t^* \frac{S}{\sqrt{n-1}} = 25,61 \pm 0,89$ |
| 9 | 24,58 | |
| 10 | 25,31 | |

Contenido teórico = 25 mg

Desviación respecto al contenido teórico = 2,44 %

Desviación respecto al valor medio:

Límite superior = 5,27 %

Límite inferior = 5,89 %

Tabla XXXII: Desviación respecto al contenido teórico y uniformidad de contenido del granulado de la fórmula DC-1.

Después de la segunda compresión.

En la tabla XXXIII se encuentran los valores medios de las dimensiones de los comprimidos. Estos comprimidos son biconvexos y presentan color blanco homogéneo y textura suave al tacto. Su contenido en humedad es de 0,95%.

En la tabla XXXIV se recogen los valores de uniformidad de contenido en principio activo de 10 comprimidos tomados al azar. El valor medio de 145,02 mg \pm 0,96 se desvia un 3,22 % del valor teórico de 150 mg. Todos los valores individuales de encuentran entre los márgenes de 1,22 % y 0,71 %, superior e inferior respectivamente.

El peso de 20 comprimidos se encuentra en la tabla XXXV. El valor medio es de 272,95 \pm 1,93 para una $p = 0,01$, con unas desviaciones de 2,43% y 2,84 % superior e inferior respectivamente . Con respecto al valor teórico de 274 mg el peso medio se desvia un 0,38 %.

En la tabla XXXVI queda recogidos los datos que reflejan las características mecánicas de los comprimidos. Los valores obtenidos de resistencia a la fractura (8,12 Kg) y de friabilidad (0,59 % de pérdida de peso) indican la buena manejabilidad de los mismos.

En el ensayo de tiempo de disgregación, realizado sobre

seis comprimidos, se obtuvo un valor máximo de 4 minutos y 30 segundos.

En las tablas XXXVII y XXXVIII quedan recogidos los resultados del ensayo de velocidad de disolución. El proceso corresponde a una cinética de aparente orden 1, según el parámetro b de Weibull. Los coeficientes de correlación de la relación valores experimentales - estimados a las dos cinéticas, es superior en la cinética de orden 1, al que se ajustaron los datos experimentales para obtener una $K_d = 4,356 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ y un tiempo de latencia de 0,1151 minutos. Mediante esta ecuación también se obtienen los valores de t_{50} y t_{70} .

En la figura 14 se representa el porcentaje medio de la dosis de lobuprofeno cedido en función del tiempo.

| N | d cm | H cm | h cm |
|--------|---------|---------|---------|
| 1 | 0,945 | 0,340 | 0,240 |
| 2 | 0,945 | 0,340 | 0,240 |
| 3 | 0,945 | 0,345 | 0,245 |
| 4 | 0,945 | 0,345 | 0,240 |
| 5 | 0,945 | 0,345 | 0,240 |
| - x | 0,945 | 0,343 | 0,241 |

d = Diámetro.

H = Altura mayor.

h = Altura menor.

Tabla XXXIII: Dimensiones de los comprimidos tipo DC-1.

| <u>n</u> | <u>mg p.a.</u> | |
|----------|----------------|--|
| 1 | 144,27 | |
| 2 | 144,24 | |
| 3 | 146,55 | |
| 4 | 145,50 | $\bar{X} = 145,02 \text{ mg}$ |
| 5 | 144,82 | $S = 1,02 \text{ mg}$ |
| 6 | 146,80 | $CV\% = 0,70$ |
| 7 | 143,99 | "t" (n=9;p=0,01) = 2,821 |
| 8 | 144,18 | $\bar{X} \pm t * \frac{S}{\sqrt{n-1}} = 145,02 \pm 0,96$ |
| 9 | 145,52 | |
| 10 | 144,39 | |

Contenido teórico = 150 mg
 Desviación respecto al contenido teórico = 3,22 %
 Desviación respecto al valor medio:
 Límite superior = 1,22 %
 Límite inferior = 0,71 %

Tabla XXXIV: Uniformidad de contenido en principio activo de los comprimidos tipo DC-1.

ELABORACION COMPRIMIDOS

| N | mg | N | mg |
|--|-------|----|-------|
| 1 | 279,6 | 11 | 278,6 |
| 2 | 272,8 | 12 | 265,2 |
| 3 | 271,2 | 13 | 273,1 |
| 4 | 274,0 | 14 | 273,8 |
| 5 | 269,7 | 15 | 274,8 |
| 6 | 266,3 | 16 | 272,7 |
| 7 | 273,7 | 17 | 274,9 |
| 8 | 274,2 | 18 | 272,8 |
| 9 | 273,8 | 19 | 271,3 |
| 10 | 273,8 | 20 | 272,7 |
| — | | | |
| $\bar{X} = 272,95 \text{ mg}$ | | | |
| $S = 3,3213 \text{ mg}$ | | | |
| $CV\% = 1,2168$ | | | |
| $"t" (n=19 ; p=0,01) = 2,539$ | | | |
| $\bar{X} \pm t^* \frac{S}{\sqrt{n-1}} = 272,95 \pm 1,9346$ | | | |
| Peso teórico = 274 mg | | | |
| Desviación respecto al peso teórico : 0,38 % | | | |
| Desviación respecto al valor medio : | | | |
| Límite superior = 2,43 % | | | |
| Límite inferior = 2,84 % | | | |

Tabla XXXV: Desviación del peso teórico y uniformidad de peso de los comprimidos tipo DC-1.

| <u>RESISTENCIA A LA FRACTURA</u> | |
|----------------------------------|----------------------|
| N | fuerza aplicada (kg) |
| 1 | 9,50 |
| 2 | 7,50 |
| 3 | 7,25 |
| 4 | 6,00 |
| 5 | 10,00 |
| 6 | 7,25 |
| 7 | 9,75 |
| 8 | 8,00 |
| 9 | 7,50 |
| 10 | 10,50 |
| $\bar{X} = 8,12 \text{ kg}$ | |

| <u>FRIABILIDAD</u> | rpm = 20 | |
|---------------------|-------------------------|------------------------|
| | Peso inicial = 2,7474 g | |
| TIEMPO (minutos) | PESO FINAL (g) | PERDIDA DE PESO (%) |
| 5 | 2,7313 | 0,59 |
| 18 | 2,7080 | 1,20 |

Tabla XXXVI: Características mecánicas de los comprimidos tipo DC-1.

ELABORACION COMPRIMIDOS

| TIEMPO (minutos) | mg DISUELTOS | | |
|---------------------|--------------|----------|----------|
| | ENSAYO 1 | ENSAYO 2 | ENSAYO 3 |
| 6 | 5,27 | 4,72 | 4,50 |
| 8 | 7,68 | 8,28 | 5,99 |
| 10 | 10,77 | 10,71 | 7,48 |
| 12 | 21,54 | 20,44 | 8,94 |
| 15 | 24,07 | 27,14 | 11,12 |
| 20 | 29,40 | 29,25 | 14,60 |
| 25 | 34,72 | 34,98 | 18,10 |
| 30 | 37,18 | 37,19 | 21,53 |
| 45 | 46,44 | 46,45 | 31,20 |
| 60 | 53,50 | 46,33 | 40,19 |
| 75 | 60,85 | 58,50 | 48,55 |
| 90 | 66,35 | 64,70 | 56,30 |
| 105 | 71,65 | 69,85 | 63,50 |
| 120 | 79,10 | 73,05 | 70,20 |
| 180 | 81,80 | 83,00 | 92,60 |
| 210 | 93,45 | 86,15 | 101,60 |
| 270 | 108,40 | 98,05 | 116,00 |
| 330 | 116,80 | 109,80 | 126,80 |
| 350 | 122,40 | 116,20 | 129,70 |
| 390 | 125,90 | 129,80 | 134,80 |
| 450 | 126,10 | 129,50 | 140,80 |
| 480 | 131,10 | 133,40 | 143,20 |
| 510 | 142,50 | 150,00 | 145,20 |
| 570 | 144,30 | 144,75 | 148,60 |
| 600 | 143,50 | 145,65 | 149,90 |
| 630 | 146,90 | 147,40 | 151,10 |
| 1440 | 158,60 | 160,10 | 158,10 |

Tabla XXXVII: Velocidad de disolución de los comprimidos tipo DC-1.

Parametro b de Weibull: 0,8236

$r \text{ (exp / est)}$

Primer orden

Raiz cúbica

0,9923

0,9867

Ajuste de primer orden

$$Q_t = 159,51 \cdot \left(1 - e^{-4,356 \cdot 10^{-3} \cdot (t - 0,1151)} \right)$$

$$K_d = 4,3563 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1} \quad CV = 10,85 \%$$

$$t_0 = 0,1151 \text{ min.}$$

$$t_{50} = 159,25 \text{ min.}$$

$$t_{70} = 276,52 \text{ min.}$$

K_d = constante de velocidad de disolución.

t_0 = tiempo de latencia.

t_{50} = tiempo al que se disuelve el 50 % de la dosis.

t_{70} = tiempo al que se disuelve el 70 % de la dosis.

Tabla XXXVIII: Parámetros de la velocidad de disolución de los comprimidos tipo DC-1.

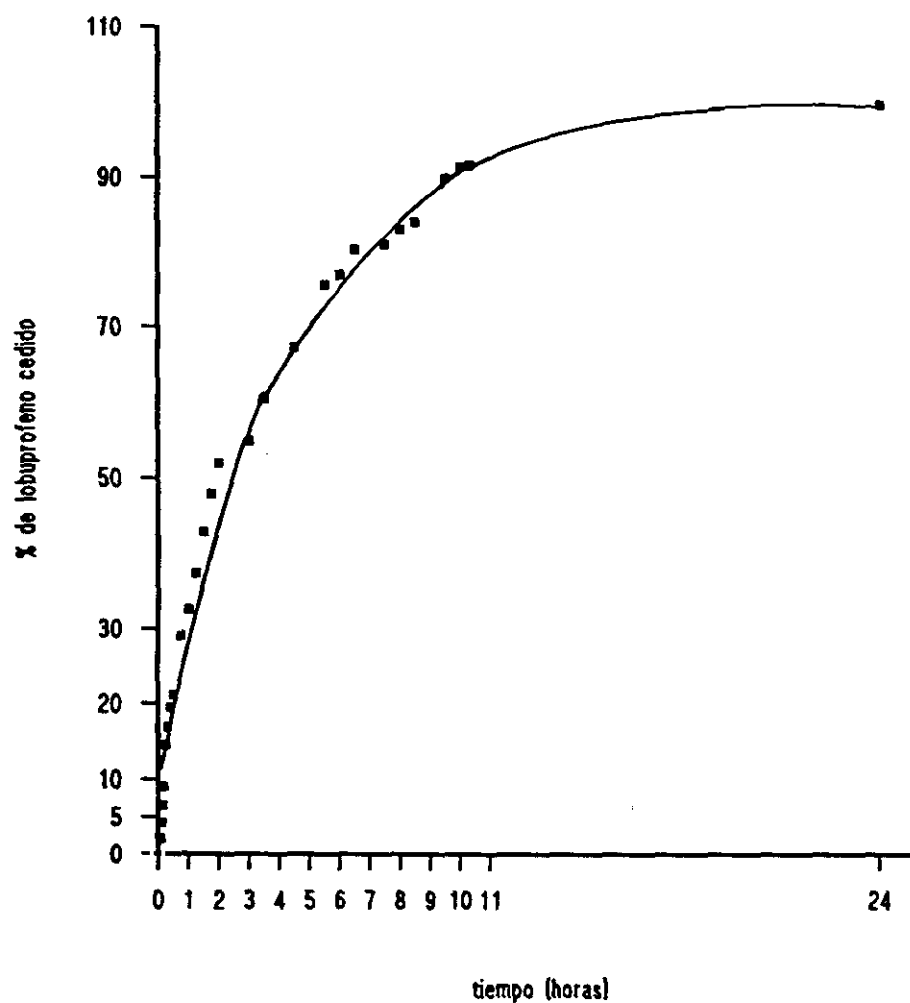


Figura 14: Representación gráfica de los resultados del ensayo de velocidad de disolución de los comprimidos tipo DC-1.

3.2.4.- Comentarios

El granulado obtenido tras la primera compresión tiene unas propiedades de flujo más favorables que el material pulverulento de partida, para una fácil compresión definitiva. Los comprimidos así elaborados presentan un buen aspecto y cumplen satisfactoriamente todos los ensayos propuestos. Son incluidos en el estudio de estabilidad.

ELABORACION COMPRIMIDOS

3.3.- COMPRIMIDOS TIPO DC-1-R

3.3.1.- Composición

NUCLEO:

Corresponde a la fórmula DC-1 (pag. 215)

CUBIERTA:

| | <u>g</u> |
|-----------------------------|----------|
| Eudragit E 100 ----- | 4,49 |
| Talco ----- | 5,03 |
| Estearato de magnesio ----- | 1,44 |
| Dióxido de titanio ----- | 3,53 |
| Laca azul ----- | 0,057 |
| Polietilenglicol 6000 ----- | 0,72 |

Peso teórico del comprimido recubierto 289,26 mg

3.3.2.- Método de fabricación

CUBIERTA:

1.- Cálculo de la superficie a recubrir.

Se aplica la fórmula:

$$S = (d * H + 1/2 * d^2)$$

d = diámetro del comprimido en mm.

H = altura del comprimido en mm.

Se obtiene una superficie de 2,65 cm² por comprimido. Multiplicando por el número de comprimidos, se obtiene el area total a recubrir.

La cantidad de Eudragit E empleada es de 1 mg/cm² y la cantidad de pigmentos de 2,4 mg/cm².

ELABORACION COMPRIMIDOS

2.- El Eudragit va en solución al 12,5 % (p/p) en una mezcla de acetona e isopropanol (40:60) , y los pigmentos en suspensión al 30 % (p/p).

3.- Suspensión de pigmentos:

Composición:

| | % |
|-------------------------------|------|
| _ Talco ----- | 14 |
| - Estearato de magnesio ----- | 4 |
| - Dioxido de titanio ----- | 9,88 |
| - Laca azul brillante ----- | 0,12 |
| - PEG 6000 ----- | 2 |
| - Alcohol isopropílico ----- | 66 |
| - Agua ----- | 4 |

Preparación:

- Disolver el polietilenglicol en el agua .
- Tamizar los sólidos por 75 μ de luz de malla , adicionarlos al alcohol isopropílico y mantenerlo en

agitación.

- Añadir la solución de PEG sobre la suspensión de pigmentos.
- 4.- Sobre la suspensión de pigmentos se incorpora la solución de Eudragit, en cantidad suficiente de cada uno de ellos para recubrir la superficie total de los comprimidos.

Esta mezcla se diluye convenientemente con alcohol isopropílico para obtener una concentración final de sólidos totales del 10 %.

- 5.- El recubrimiento de los núcleos se realiza en paila con las siguientes condiciones:
 - Presión de pulverización: 0,4 bar.
 - Velocidad de pulverización: aproximadamente 10 ml/min.
 - Aire de entrada : 40-45°.
 - Temperatura de los comprimidos: 30-35°.

Al terminar de recubrir se insufla aire caliente durante 10 minutos.

- 6.- A los comprimidos una vez recubiertos, se les aplica 5 g/kg de comprimidos, de una solución de polietilenglicol 6000 al 10 % en una mezcla, al 50 % , de acetona:agua, para darles brillo.

3.3.3.- Resultados

Ensayos de los comprimidos

Estos comprimidos biconvexos presentan un color uniforme azul celeste del recubrimiento. Su textura es suave al tacto. Las dimensiones corresponden a las especificaciones de la tabla XXXIX. Presentan un contenido medio en humedad de 1,0459%.

En la tabla XL se recogen los pesos de 20 comprimidos tomados al azar. El valor de peso medio es de $279,81 \pm 1,669$ (para $p=0,01$), que difiere un 3,26 % del teórico. Ningún peso individual se desvía más del 5,7 %, siendo el coeficiente de variación del 1,02 %.

Las características mecánicas de los comprimidos se recogen en la tabla XLI. En cuanto a la resistencia a la fractura, presentan un valor medio de 8,4 Kg. El resultado del ensayo de friabilidad es de una pérdida de peso de 0,23 % a las 100 rpm.

En el ensayo de tiempo de disgregación realizado sobre 6 comprimidos, no se superaron los 6 minutos en ninguno de ellos.

En las tabla XLII y XLIII se encuentran los resultados del ensayo de velocidad de disolución. El orden aparente del proceso es 1 según el parámetro b de Weibull (0,8584). Los coeficientes de correlación de la relación valores experimentales - estimados para las dos cinéticas, es superior en la de orden 1 con un valor de 0,9948, frente a un valor de 0,9835 en la cinética de la raíz cúbica. Los valores se ajustan, por lo tanto, a un orden 1 y se obtiene una constante de disolución $K_d = 4,1388 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ y un tiempo de latencia de 0,1027 minutos. El valor de t_{50} es de 167,59 minutos y el t_{70} de 291 minutos. En la figura 15 se representa el porcentaje medio de la dosis de lobuprofeno cedido en función del tiempo.

| N | d cm | H cm | h cm |
|--------|---------|---------|---------|
| 1 | 0,955 | 0,340 | 0,240 |
| 2 | 0,955 | 0,340 | 0,240 |
| 3 | 0,955 | 0,345 | 0,245 |
| 4 | 0,950 | 0,345 | 0,240 |
| 5 | 0,950 | 0,345 | 0,240 |
| - x | 0,953 | 0,343 | 0,241 |

d = Diámetro

H = Altura mayor

h = Altura menor

Tabla XXXIX: Dimensiones de los comprimidos tipo DC-1-R.

| N | mg | N | mg |
|----|-------|----|-------|
| 1 | 276,4 | 11 | 282,0 |
| 2 | 280,5 | 12 | 277,6 |
| 3 | 281,7 | 13 | 275,7 |
| 4 | 283,6 | 14 | 281,0 |
| 5 | 281,3 | 15 | 280,3 |
| 6 | 279,2 | 16 | 279,2 |
| 7 | 279,3 | 17 | 272,6 |
| 8 | 282,3 | 18 | 281,6 |
| 9 | 280,2 | 19 | 278,0 |
| 10 | 278,9 | 20 | 284,4 |

$\bar{X} = 279,81 \text{ mg}$
 $S = 2,8669 \text{ mg}$
 $CV\% = 1,0246$
 $t_{(n=19 ; p=0,01)} = 2,539$
 $\bar{X} \pm t \cdot \frac{S}{\sqrt{n-1}} = 279,81 \pm 1,6699$

Peso teórico = 289,26 mg
 Desviación respecto al peso teórico : 3,26 %
 Desviación respecto al valor medio :

Límite superior = 5,70 %
 Límite inferior = 1,68 %

Tabla XL: Desviación del peso teórico y uniformidad de peso de los comprimidos tipo DC-1-R.

| <u>RESISTENCIA A LA FRACTURA</u> | |
|----------------------------------|-----------------------------|
| <u>N</u> | <u>fuerza aplicada (kg)</u> |
| 1 | 6,50 |
| 2 | 6,75 |
| 3 | 9,75 |
| 4 | 10,00 |
| 5 | 9,50 |
| 6 | 8,75 |
| 7 | 8,75 |
| 8 | 8,00 |
| 9 | 8,00 |
| 10 | 8,25 |
| $\bar{x} = 8,40 \text{ kg}$ | |

| <u>FRIABILIDAD</u> | | rpm = 20 |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| | | Peso inicial = 2,8091 g |
| <u>TIEMPO (minutos)</u> | <u>PESO FINAL (g)</u> | <u>PERDIDA DE PESO (%)</u> |
| 5 | 2,8026 | 0,23 |
| 18 | 2,7675 | 1,48 |

Tabla XLI: Características mecánicas de los comprimidos tipo DC-1-R.

| TIEMPO (minutos) | mg DISUELTOS | | |
|---------------------|--------------|----------|----------|
| | ENSAYO 1 | ENSAYO 2 | ENSAYO 3 |
| 6 | 2,85 | 3,06 | 2,62 |
| 8 | 7,32 | 5,08 | 3,49 |
| 10 | 9,40 | 7,34 | 4,37 |
| 12 | 12,40 | 10,20 | 5,23 |
| 15 | 15,32 | 12,38 | 6,53 |
| 20 | 19,60 | 17,59 | 8,67 |
| 25 | 24,72 | 21,95 | 10,79 |
| 30 | 30,11 | 27,40 | 12,89 |
| 45 | 39,68 | 34,91 | 19,06 |
| 60 | 48,60 | 42,99 | 25,05 |
| 75 | 57,40 | 50,85 | 30,80 |
| 90 | 61,50 | 56,60 | 36,39 |
| 105 | 66,85 | 60,30 | 41,79 |
| 120 | 72,35 | 65,55 | 47,00 |
| 150 | 81,65 | 76,35 | 56,90 |
| 180 | 89,75 | 83,05 | 66,10 |
| 210 | 92,95 | 88,20 | 74,60 |
| 240 | 102,10 | 92,60 | 82,50 |
| 270 | 106,85 | 97,50 | 89,80 |
| 300 | 116,00 | 105,80 | 96,45 |
| 360 | 122,10 | 122,90 | 108,15 |
| 420 | 123,75 | 116,85 | 117,75 |
| 480 | 132,75 | 121,50 | 125,50 |
| 540 | 134,15 | 125,55 | 131,60 |
| 600 | 137,45 | 127,95 | 136,20 |
| 660 | 142,00 | 131,75 | 139,55 |
| 1440 | 155,45 | 146,95 | 160,05 |

Tabla XLII: Velocidad de disolución de los comprimidos tipo DC-1-R.

Parametro b de Weibull: 0,8584

$r (\exp / \text{est})$

Primer orden

Raiz cúbica

0,9948

0,9835

Ajuste de primer orden

$$Q_t = 150,30 \cdot \left(1 - e^{-4,138 \cdot 10^{-3} \cdot (t - 0,1027)} \right)$$

$$K_d = 4,1388 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1} \quad CV = 2,34 \%$$

$$t_0 = 0,1027 \text{ min.}$$

$$t_{50} = 167,59 \text{ min.}$$

$$t_{70} = 291 \text{ min.}$$

K_d = constante de velocidad de disolución.

t_0 = tiempo de latencia.

t_{50} = tiempo al que se disuelve el 50 % de la dosis.

t_{70} = tiempo al que se disuelve el 70 % de la dosis.

Tabla XLIII: Parámetros de la velocidad de disolución de los comprimidos DC-1-R.

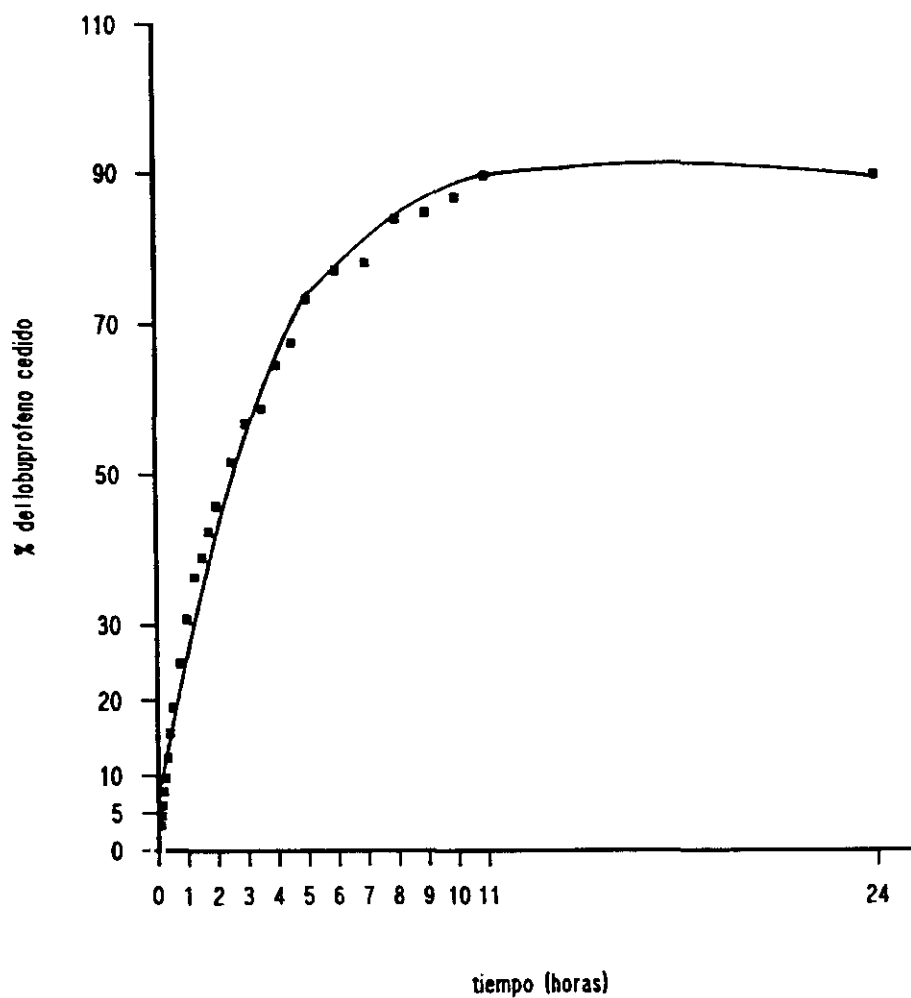


Figura 15: Representación gráfica de los resultados del ensayo de velocidad de disolución de los comprimidos tipo DC-1-R.

3.3.4.- Comentarios

El recubrimiento de los núcleos no ha planteado ningún problema. Los comprimidos recubiertos presentan unas características galénicas muy semejantes a la de los comprimidos tipo DC-1 (excepto lógicamente las dimensiones y aspecto). La cubierta no retrasa ni la disgregación de los comprimidos ni la disolución del lobuprofeno.

3.4.- COMPRIMIDOS TIPO DC-2

3.4.1.- Composición

| | % | por unidad (mg) |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|
| Lobuprofeno ----- | 54,71 ----- | 150 |
| Avicel pH 101 ----- | 34,6 ----- | 94,80 |
| Almidon STA RX1500 ----- | 3,98 ----- | 10,90 |
| Acdisol ----- | 0,2 ----- | 0,54 |
| Talco ----- | 2 ----- | 5,48 |
| Compritol ----- | 3,98 ----- | 10,90 |
| Estearato de magnesio ----- | 0,5 ----- | 1,37 |
| | Peso teórico | 274 mg |

3.4.2.- Método de fabricación

- 1.- Tamizar el lobuprofeno por 300 μ .

ELABORACION COMPRIMIDOS

- 2.- Tamizar el almidón STA RX 1500, el acdisol y el avicel pH 101 ,previamente desecado durante 24h a 40°C (para eliminar el exceso de humedad), por 500 μ . Mezclarlos con el lobuprofeno.
- 3.- Agitar en la mezcladora cúbica durante 15 minutos.
- 4.- Se tamizan los lubricante : talco por 100 μ , estearato de magnesio por 0,75 μ y compritol por 150 μ .

Se añaden al resto de la fórmula (excepto un 0,3% de estearato de magnesio) y se agita en la mezcladora cúbica 10 minutos.

- 5.- Primera compresión.
- 6.- Se trituran los comprimidos haciéndolos pasar por la granuladora. El material obtenido se tamiza por 1000 μ .
- 7.- A este producto se le añade el resto de estearato de magnesio (0,3%). Se mantiene en la mezcladora cúbica durante 10 minutos.
- 8.- Compresión.

3.4.3.- Resultados

Antes de la primera compresión

En la tabla XLIV queda recogida el valor de ángulo de reposo del material antes de la primera compresión siendo de $37,33^\circ$, obtenido con 49,57 g de muestra , la densidad aparente (0,3517 g/cc) y el valor de compresibilidad (9,05 %).

Antes de la segunda compresión

El ángulo de reposo, recogido en la tabla XLV , del granulado obtenido por trituración de los comprimidos , fue significativamente inferior al del material de partida (de $27,05^\circ$, con 46,90 g de muestra) y, junto con el incremento de la densidad aparente (0,6677 g/cc) y la compresibilidad (25,68 %) hacen que este granulado sea mucho más adecuado para una buena compresión.

La densidad real , por el método del picnómetro , fue de 1,6352 g/cc y la porosidad 59,16 % , ambos valores quedan recogidos en la tabla XLVI.

En la tabla XLVII está recogido el valor de la determinación de la resistencia mecánica del granulado . El porcen-

taje de pérdida de peso fue de 4,95 % a los 10 minutos.

En la tabla XLVIII quedan recogidos los datos del análisis granulométrico del granulado . La distribución de los tamaños de las partículas se ajusta mejor a una relación logaritmo - normal siendo su diámetro medio de 696,47 μ . El diámetro medio volumen superficie es de 395 μ y la superficie específica de 92,89 cm²/g. EL histograma y la curva de porcentaje acumulado en probits correspondiente a esta granulometria se encuentran en la figura 16.

En los ensayos de desviación respecto al contenido teórico y de uniformidad de contenido se obtienen los resultados de la tabla XLIX. El valor medio es de 24,96 mg \pm 0,088 mg , para p = 0,01, que supone una desviación del 0,16% frente al contenido teórico de lobuprofeno de 25 mg. El contenido de principio activo de las muestras analizadas está comprendido entre 24,80 mg y 25,08 mg , que corresponde a una desviación del 0,32 y 0,89 % respecto al contenido medio.

| α | P(g) | Vi | Da | Vf | DA |
|------------------------------|-------|-----|----------------------------------|----|----------------------------------|
| 34,96 | 31,89 | 100 | 0,3189 | 90 | 0,3543 |
| 35,53 | 31,89 | 100 | 0,3189 | 91 | 0,3504 |
| 38,21 | 31,89 | 99 | 0,3221 | 91 | 0,3504 |
| 39,34 | | | | | |
| 38,65 | | | | | |
| $\bar{\alpha} = 37,33^\circ$ | | | $\bar{Da} = 0,3199 \text{ g/cc}$ | | $\bar{DA} = 0,3517 \text{ g/cc}$ |
| COMPRESIBILIDAD = 9,05 % | | | | | |

Tabla XLIV: Angulo de reposo (α), densidad aparente (DA) y compresibilidad de la fórmula DC-2.

ELABORACION COMPRIMIDOS

| α | P(g) | Vi | Da | Vf | DA |
|--------------------------|-------|-----|------------------|----|------------------|
| 28,07 | 49,60 | 100 | 0,4960 | 75 | 0,6613 |
| 26,11 | 49,70 | 100 | 0,4970 | 75 | 0,6626 |
| 27,45 | 49,60 | 100 | 0,4960 | 73 | 0,6794 |
| 26,00 | | | | | |
| 27,63 | | | | | |
| $\alpha = 27,05^\circ$ | | | Da = 0,4963 g/cc | | DA = 0,6677 g/cc |
| COMPRESIBILIDAD = 25,68% | | | | | |

Tabla XLV: Angulo de reposo (α), densidad aparente (DA)y compresibilidad del granulado de la fórmula DC-2.

| A(g) | B(g) | G(g) | P(g) | M(cc) | Z(cc) | DR(g/cc) |
|---------|---------|-------|---------|---------|--------|----------|
| 41,0181 | 44,1431 | 3,125 | 93,3410 | 56,1427 | 1,8844 | 1,6583 |
| 41,0181 | 43,7980 | 2,779 | 93,2293 | 56,1427 | 1,8844 | 1,7181 |
| 41,0181 | 44,3259 | 3,308 | 93,2796 | 55,8641 | 2,1631 | 1,5292 |

DR = 1,6352 g/cc
CV = 5,9041 %

POROSIDAD = 59,16 %

A = Tara del picnómetro.

B = Peso del picnómetro más la muestra.

G = Peso de la muestra (B - A).

P = Peso del picnómetro, la muestra y el líquido humectante.

M = Volumen del líquido humectante utilizado (P - B) / DT,
siendo DT la densidad del líquido humectante.

Z = Volumen que ocupa la muestra (V - M).

DR = Densidad real (G / Z).

Tabla XLVI: Densidad real y porosidad del granulado de la fórmula DC-2.

| TIEMPO (minutos) | PESO (%) |
|---|-------------|
| 0 | 100 |
| 2 | 96,84 |
| 4 | 95,79 |
| 6 | 95,05 |
| 8 | 95,05 |
| 10 | 95,05 |
| Pérdida de peso a los 10 minutos = 4,95 % | |

Tabla XLVII: Resistencia mecánica del granulado de la fórmula DC-2.

| INTERVALO (μ) | DIAMETRO MEDIO (μ) | g RETENIDOS | %RETENIDO | %RETENIDO ACUMULADO | PROBITS |
|------------------------|-----------------------------|-------------|-----------|------------------------|---------|
| 1000-800 | 900 | 39,30 | 40,82 | 40,82 | 4,7673 |
| 800-500 | 650 | 17,71 | 18,39 | 59,21 | 5,2327 |
| 500-300 | 400 | 6,57 | 6,82 | 66,03 | 5,4125 |
| 300-200 | 250 | 9,18 | 9,45 | 75,57 | 5,6903 |
| 200-125 | 162,5 | 14,97 | 15,15 | 90,72 | 6,3225 |
| 125-75 | 100 | 6,92 | 7,19 | 97,91 | 7,0335 |
| 75-0 | 37,5 | 1,61 | 1,67 | 99,58 | 7,6356 |

Distribución log-normal: $r = 0,9869$

Distribución normal: $r = 0,8868$

Distribución log-normal:

$$\text{probit} = 11,0231 - 2,1186 \log d$$

$$dg = 696,47 \mu$$

$$sg = 2,9019$$

$$dv/s = 395,00 \mu$$

$$Se = 92,890 \text{ cm}^2/\text{g}$$

Tabla XLVIII: Análisis granulométrico del granulado de la fórmula DC-2.

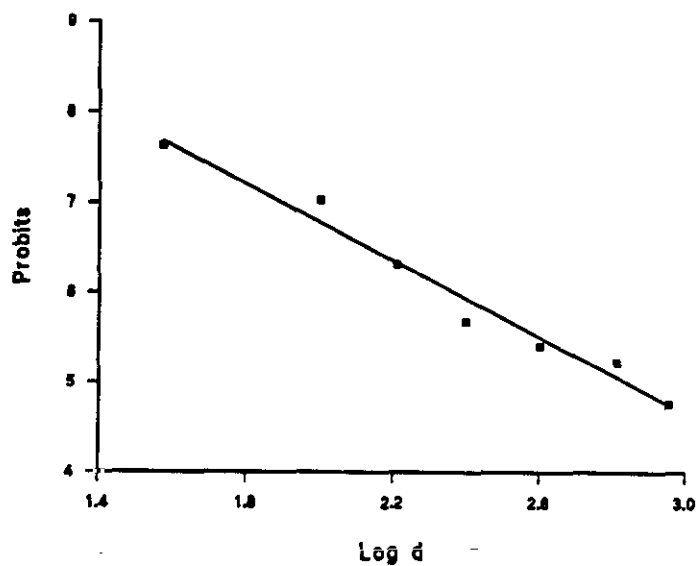
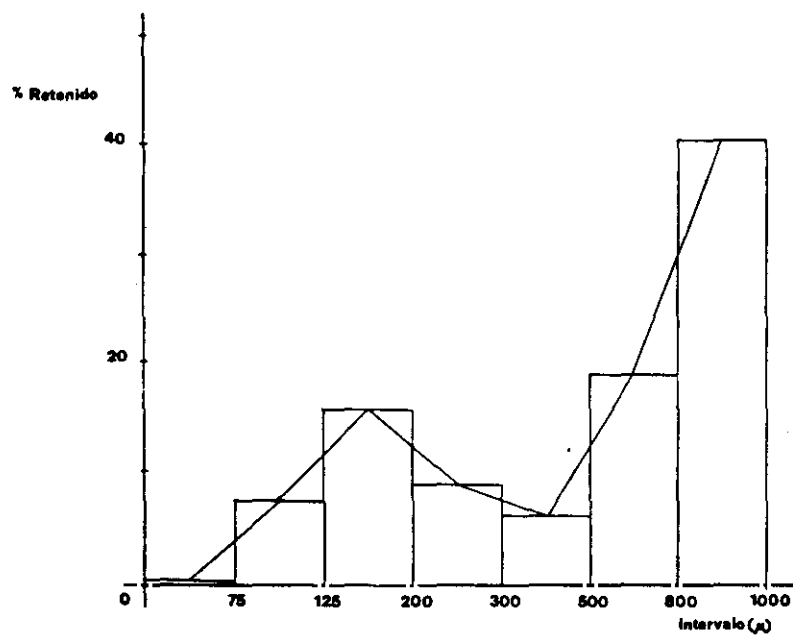


Figura 16: Representación gráfica del histograma y curva acumulada (en probits) del granulado de la fórmula DC-2.

| n | mg p.a. | |
|----|---------|---|
| 1 | 24,80 | |
| 2 | 25,03 | |
| 3 | 24,97 | |
| 4 | 24,90 | $\bar{X} = 24,96 \text{ mg}$ |
| 5 | 24,92 | $S = 0,09 \text{ mg}$ |
| 6 | 25,05 | $CV\% = 0,37$ |
| 7 | 25,00 | "t" (n=9;P=0,01) = 2,821 |
| 8 | 24,83 | $\bar{X} \pm t * \frac{S}{\sqrt{n-1}} = 24,96 \pm 0,08$ |
| 9 | 25,01 | |
| 10 | 25,08 | |

Contenido teórico = 25 mg
 Desviación respecto al contenido teórico = 0,16 %
 Desviación respecto al valor medio:
 Límite superior = 0,32 %
 Límite inferior = 0,89 %

Tabla XLIX: Desviación respecto al contenido teórico y uniformidad de contenido del granulado de la fórmula DC-2.

Resultados después de la compresión

Los comprimidos de esta fórmula presentan una forma biconvexa, una superficie lisa y un color blanco . Son homogéneos en cuanto al color y la textura. Las dimensiones de los comprimidos se encuentran recogidas en la tabla L. Su contenido medio en humedad es de 2,2178 %.

El contenido en principio activo de 10 comprimidos se encuentran en la tabla LI. Se obtiene un valor de contenido medio de 145,45 mg \pm 1,30 , que supone una desviación del 3,17% respecto al contenido teórico . Todos los valores individuales se encuentran entre los márgenes de 1,05 % y 1,10 %.

En la tabla LII se recoge el peso de 20 comprimidos . El peso medio es de 273,28 mg \pm 2,60 , un 0,26 % inferior al teórico. Ningún peso individual se desvia más del 3,41 %.

Las características mecánicas de los comprimidos se encuentran en la tabla LIII. La resistencia a la fractura de 10 comprimidos tomados al azar tiene un valor medio de 8,45 Kg y los resultados del ensayo de friabilidad fueron satisfactorios siendo de 0,34 % a las 100 revoluciones .

El tiempo de desintegración de los seis comprimidos ensayados ,es inferior a 4 minutos y 30 segundos.

En las tablas LIV y LV se encuentran los resultados del ensayo de velocidad de disolución. Mediante el parámetro b de Weibull podemos decir que el orden aparente de la reacción es 1 ($b = 0,8911$). Este orden se confirma con el coeficiente de correlación mayor de la relación valores experimentales valores estimados, para el primer orden $r = 0,9956$. Con esta ecuación se obtiene una $K_d = 1,8189 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ y un tiempo de latencia de 0,0223 minutos. El valor de t_{50} es de 38,13 minutos y el de t_{70} de 66,21 minutos. En la figura 17 se representa el porcentaje medio de la dosis de lobuprofeno cedido en función del tiempo.

| N | d cm | H cm | h cm |
|--------|---------|---------|---------|
| 1 | 0,950 | 0,370 | 0,355 |
| 2 | 0,955 | 0,375 | 0,355 |
| 3 | 0,950 | 0,370 | 0,355 |
| 4 | 0,950 | 0,375 | 0,355 |
| 5 | 0,950 | 0,375 | 0,355 |
| - x | 0,951 | 0,373 | 0,355 |

d = Diámetro

H = Altura mayor

h = Altura menor

Tabla L: Dimensiones de los comprimidos tipo DC-2.

| <u>n</u> | <u>mg p.a.</u> | |
|----------|----------------|--|
| 1 | 144,75 | |
| 2 | 144,00 | |
| 3 | 146,98 | |
| 4 | 144,60 | $\bar{X} = 145,45 \text{ mg}$ |
| 5 | 144,90 | $S = 1,39 \text{ mg}$ |
| 6 | 143,85 | $CV\% = 0,95$ |
| 7 | 144,33 | $"t" (n=9; p=0,01) = 2,821$ |
| 8 | 146,98 | $\bar{X} \pm t * \frac{S}{\sqrt{n-1}} = 145,45 \pm 1,30$ |
| 9 | 147,30 | |
| 10 | 146,82 | |

Contenido teórico = 150 mg
 Desviación respecto al contenido teórico = 3,17 %
 Desviación respecto al valor medio:
 Límite superior = 1,05 %
 Límite inferior = 1,10 %

Tabla LI: Uniformidad de contenido en principio activo de los comprimidos tipo DC-2.

| N | mg | N | mg |
|----|-------|----|-------|
| 1 | 277,5 | 11 | 271,9 |
| 2 | 274,4 | 12 | 279,4 |
| 3 | 276,5 | 13 | 277,4 |
| 4 | 273,1 | 14 | 272,0 |
| 5 | 265,9 | 15 | 268,1 |
| 6 | 269,0 | 16 | 277,4 |
| 7 | 276,2 | 17 | 268,8 |
| 8 | 269,9 | 18 | 266,3 |
| 9 | 273,1 | 19 | 282,6 |
| 10 | 273,0 | 20 | 273,2 |

$\bar{X} = 273,28 \text{ mg}$
 $S = 4,47 \text{ mg}$
 $CV\% = 1,63$
 $"t" (n=19 ; p=0,01) = 2,539$
 $\bar{X} \pm t * \frac{S}{\sqrt{n-1}} = 273,28 \pm 2,60$

Peso teórico = 274 mg
 Desviación respecto al peso teórico : 0,26 %
 Desviación respecto al valor medio :

Límite superior = 3,41 %
 Límite inferior = 2,70 %

Tabla LII: Desviación del peso teórico y uniformidad de peso de los comprimidos tipo DC-2.

| <u>RESISTENCIA A LA FRACTURA</u> | |
|----------------------------------|----------------------|
| N | fuerza aplicada (kg) |
| 1 | 9,00 |
| 2 | 10,25 |
| 3 | 6,75 |
| 4 | 8,75 |
| 5 | 7,50 |
| 6 | 9,25 |
| 7 | 9,00 |
| 8 | 8,00 |
| 9 | 7,00 |
| 10 | 6,75 |
| $\bar{x} = 8,45 \text{ kg}$ | |

| <u>FRIABILIDAD</u> | | rpm = 20 |
|---------------------|-------------------|-------------------------|
| | | Peso inicial = 2,7317 g |
| TIEMPO (minutos) | PESO FINAL (g) | PERDIDA DE PESO (%) |
| 5 | 2,7224 | 0,34 |
| 18 | 2,7136 | 0,66 |

Tabla LIV: Características mecánicas de los comprimidos tipo DC-2.

ELABORACION COMPRIMIDOS

| TIEMPO (minutos) | mg DISUELTOS | | |
|---------------------|--------------|----------|----------|
| | ENSAYO 1 | ENSAYO 2 | ENSAYO 3 |
| 2 | 3,25 | 11,67 | 17,47 |
| 4 | 12,78 | 14,23 | 17,93 |
| 6 | 17,80 | 23,81 | 24,58 |
| 8 | 22,06 | 29,86 | 30,01 |
| 10 | 27,85 | 32,59 | 35,68 |
| 12 | 34,99 | 37,68 | 45,50 |
| 15 | 50,05 | 46,31 | 55,15 |
| 20 | 57,05 | 56,40 | 62,52 |
| 25 | 60,40 | 64,05 | 73,15 |
| 30 | 63,65 | 69,15 | 74,85 |
| 45 | 82,00 | 82,95 | 93,10 |
| 60 | 93,75 | 96,70 | 103,95 |
| 75 | 107,75 | 110,05 | 121,75 |
| 90 | 112,45 | 116,50 | 124,25 |
| 105 | 119,20 | 125,75 | 131,80 |
| 120 | 124,70 | 130,18 | 136,15 |
| 150 | 135,95 | 138,35 | 143,10 |
| 180 | 140,80 | 142,45 | 147,75 |
| 210 | 145,65 | 146,25 | 150,40 |
| 270 | 148,00 | 151,15 | 151,50 |

Tabla LIV: Velocidad de disolución de los comprimidos tipo DC-2.

Parametro b de Weibull: 0,8911

$r (\exp / \text{est})$

Primer orden

Raiz cúbica

0,9959

0,9955

Ajuste de primer orden

$$Q_t = 151,72 \cdot \left(1 - e^{-1,819 \cdot 10^{-2} \cdot (t - 0,0223)} \right)$$

$$K_d = 1,8189 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1} \quad CV = 16,79 \%$$

$$t_0 = 0,0223 \text{ min.}$$

$$t_{50} = 38,13 \text{ min.}$$

$$t_{70} = 66,21 \text{ min.}$$

K_d = constante de velocidad de disolución.

t_0 = tiempo de latencia.

t_{50} = tiempo al que se disuelve el 50 % de la dosis.

t_{70} = tiempo al que se disuelve el 70 % de la dosis.

Tabla LV: Parámetros de la velocidad de disolución de los comprimidos tipo DC-2.

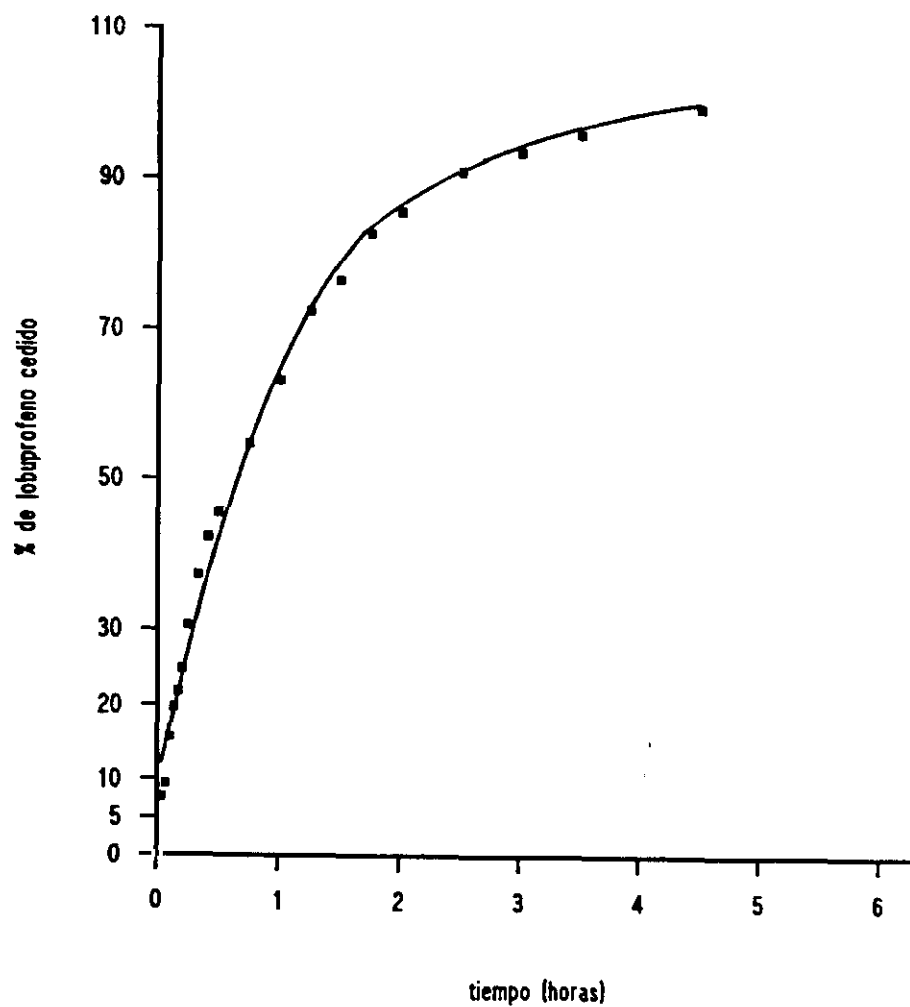


Figura 17: Representación gráfica de los resultados del ensayo de velocidad de disolución de los comprimidos tipo DC-2.

3.4.4.- Comentarios

Esta fórmula se hizo más manejable para una buena fabricación de comprimidos, mediante la obtención de un granulado por vía seca. Así se consiguió mejorar el ángulo de reposo, la densidad aparente y compresibilidad, obteniéndose valores sumamente aceptables.

La segunda compresión se realizó sin problema alguno, obteniéndose comprimidos que superan todos los ensayos a los que se sometieron por lo que se les incluye para un posterior estudio de estabilidad.

La disolución del lobuprofeno de estos comprimidos (DC-2) que contienen Avicel pH 101, es mucho más rápida que la de los comprimidos DC-1, cuya única diferencia con los anteriores es la sustitución de Avicel por Encompress.

3.5.- COMPRIMIDOS TIPO VH-4

3.5.1.- Antecedentes

La fórmula VH-4 es el resultado de una serie de pruebas que contaron con diferentes problemas los cuales las hacian inviables.

1.- En un primer intento se probó (VH-1) :

‡

| | | |
|-----------------------|-------|-----|
| Lobuprofeno | ----- | 57 |
| Lactosa | ----- | 32 |
| Acdisol | ----- | 2 |
| Goma arabiga | ----- | 2,5 |
| Talco | ----- | 2 |
| Estearato de magnesio | ----- | 2 |
| Compritol 888 | ----- | 2,5 |

La compresión de esta fórmula tras la granulación por

vía húmeda utilizando agua como líquido de humectación, fue prácticamente imposible, se producía adherencia a los punzones y los comprimidos resultantes se disgregaban muy difícilmente a pesar de que su resistencia a la fractura era muy pequeña.

2.- En un segundo intento, se aumentó la cantidad de lubricantes para intentar solucionar el problema de la adherencia a los punzones. Para mejorar la disgregación se incrementó la cantidad del acdisol. La composición porcentual de la fórmula (VH-2) resultó ser:

%

| | |
|-----------------------------|-------|
| Lobuprofeno ----- | 52,15 |
| Lactosa ----- | 32,15 |
| Acdisol ----- | 4,00 |
| Goma arabiga ----- | 2,50 |
| Talco ----- | 2,75 |
| Estearato de magnesio ----- | 2,75 |
| Compritol 888 ----- | 3,75 |

Con esta fórmula la compresión se hizo algo más fácil puesto que se disminuyó la adherencia a los punzones, pero los comprimidos obtenidos con ella seguían presentando un elevado tiempo de disgregación (> 30 minutos).

3.- La tercera prueba consistió en aumentar la cantidad del disgregante hasta el 7 % restándoselo a la lactosa (VH-3).

Se obtuvieron unos comprimidos con el mismo problema que en la prueba 2. El tiempo de disgregación era superior a los 20 minutos.

4.- El incremento de la cantidad de acdisol hasta un 10% condujo a la fórmula VH-4.

3.5.2.- Composición

| | % | Por unidad (mg) |
|-----------------------------|-------|--------------------|
| Lobuprofeno ----- | 52,15 | 150 |
| Lactosa ----- | 26,10 | 75,07 |
| Acdisol ----- | 10,00 | 28,76 |
| Goma arabiga ----- | 2,50 | 7,19 |
| Talco ----- | 2,75 | 7,90 |
| Estearato de magnesio ----- | 2,75 | 7,90 |
| Compritol 888 ----- | 3,75 | 10,78 |

Peso teórico**287,60 mg**

Líquido de humectación : agua.

3.5.3.- Método de fabricación

- 1.- Tamizar el lobuprofeno por un tamiz de 300 μ de luz

de malla.

- 2.- Tamizar la lactosa, el acdisol y la goma arábica por 500 μ .
- 3.- Agitar en la mezcladora cúbica durante 15 minutos.
- 4.- Pasar la fórmula a la amasadora y adicionar el líquido humectante poco a poco, hasta conseguir una masa compacta que al apretarla entre las manos no se desmorone entre los dedos.
- 5.- Se obliga a pasar la masa húmeda por un tamiz de 1 mm de luz de malla.
- 6.- Desecar el granulado 12 horas a 45 °C.
- 7.- El granulado seco se tamiza por 1 mm.
- 8.- Añadir los lubricantes previamente tamizados. Talco por 100 μ , estearato de magnesio por 75 μ y compritol por 150 μ . Mezclar en la cúbica durante 15 minutos.
- 9.- Compresión.

3.5.4.- Resultados

Antes de la compresión

En la tabla LVI quedan recogidos los resultados de los ensayos de ángulo de reposo, obtenido con 39,58 g de muestra, obteniéndose un valor medio de $29,31^\circ$, y el ensayo de densidad aparente y compresibilidad, siendo respectivamente de 0,3445 g/cc y 8,41 %.

La densidad real, obtenida por el método del picnómetro, y la porosidad se encuentran en la tabla LVII. La densidad real tiene un valor medio de 1,6595 g/cc con un coeficiente de variación de 1,0317 %. La porosidad, resultado de la densidad aparente / densidad real, es de 79,32 %.

En la tabla LVIII se observa el valor de resistencia del granulado a la fractura, alcanzando un valor medio a los 10 minutos de 1,45 %.

El análisis granulométrico, recogido en la tabla LIX, muestra que la población sigue una distribución logaritmo-normal, con un diámetro medio de 879,80 μ , una desviación típica de 2,1584, un diámetro volumen superficie de 667,88 μ y una superficie específica de 87,07 cm²/g. El histograma y la curva de porcentaje acumulado (en probits) corresponden a

la figura 18.

En la tabla LX queda reflejado el ensayo de desviación respecto al contenido teórico y uniformidad de la fórmula. Se obtiene un valor medio de $25,74 \text{ mg} \pm 0,16$, lo que supone un 2,96 % de desviación respecto al valor teórico de 25 mg. Los límites de todas las muestras analizadas se encuentran entre un 2,95 % y un 3,34 %.

| <u>α</u> | <u>P(q)</u> | <u>V_i</u> | <u>D_a</u> | <u>V_f</u> | <u>DA</u> |
|--|-------------|----------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|
| 29,19 | 31,35 | 99 | 0,3166 | 91 | 0,3445 |
| 30,22 | 31,35 | 99 | 0,3166 | 90 | 0,3483 |
| 29,37 | 31,35 | 100 | 0,3135 | 92 | 0,3407 |
| 29,00 | | | | | |
| 28,78 | | | | | |
| <u>$\alpha = 29,31^\circ$</u> | | | <u>Da = 0,3155 g/cc</u> | | <u>DA = 0,3445 g/cc</u> |
| COMPRESIBILIDAD = 8,41 % | | | | | |

Tabla LVI: Angulo de reposo (α), densidad aparente (DA) y compresibilidad del granulado de la fórmula VH-4.

ELABORACION COMPRIMIDOS

| A(g) | B(g) | G(g) | P(g) | M(ml) | Z(ml) | DR(g/cc) |
|---------|---------|-------|---------|---------|--------|----------|
| 41,0181 | 43,5519 | 2,534 | 93,0787 | 56,5181 | 1,5091 | 1,6790 |
| 41,0181 | 43,6859 | 2,668 | 93,1208 | 56,4132 | 1,6139 | 1,6530 |
| 41,0181 | 43,6531 | 2,635 | 93,1001 | 56,4270 | 1,6001 | 1,6467 |

$$DR = 1,6595 \text{ g/cc}$$

$$CV = 1,0317 \%$$

$$POROSIDAD = 79,32 \%$$

A = Tara del picnómetro.

B = Peso del picnómetro más la muestra.

G = Peso de la muestra (B - A).

P = Peso del picnómetro, la muestra y el líquido humectante.

M = Volumen del líquido humectante utilizado (P - B) / DT,
siendo DT la densidad del líquido humectante.

Z = Volumen que ocupa la muestra (V - M).

DR = Densidad real (G / Z).

Tabla LVII: Densidad real y porosidad del granulado de la fórmula VH-4.

| TIEMPO (minutos) | PESO (%) |
|---------------------|-------------|
| 0 | 100 |
| 2 | 99,50 |
| 4 | 98,77 |
| 6 | 98,70 |
| 8 | 98,55 |
| 10 | 98,55 |

Pérdida de peso a los 10 minutos \approx 1,45 %

Tabla LVIII: Resistencia mecánica del granulado de la fórmula VH-4.

ELABORACION COMPRIMIDOS

| INTERVALO (μ) | DIAMETRO MEDIO (μ) | g RETENIDOS | %RETENIDO | %RETENIDO ACUMULADO | PROBITS |
|------------------------|-----------------------------|-------------|-----------|------------------------|---------|
| 1000-800 | 900 | 33,75 | 34,80 | 34,80 | 4,6093 |
| 800-500 | 650 | 36,02 | 37,14 | 71,94 | 5,5799 |
| 500-300 | 400 | 13,13 | 13,54 | 85,48 | 6,0537 |
| 300-200 | 250 | 6,42 | 6,62 | 92,10 | 6,4118 |
| 200-125 | 162,5 | 7,23 | 7,45 | 99,54 | 7,6045 |
| 125-75 | 100 | 0,39 | 0,40 | 99,95 | 8,2905 |
| 75-0 | 37,5 | 0,03 | 0,03 | 99,98 | 8,5401 |

Distribución log-normal: $r = 0,9640$

Distribución normal: $r = 0,9481$

Distribución log-normal:

$$\text{probit} = 13,6648 - 2,9341 \log d$$

$$d_g = 897,80 \mu$$

$$s_g = 2,1584$$

$$dv/s = 667,88 \mu$$

$$S_e = 54,13 \text{ cm}^2/\text{g}$$

Tabla LIX: Análisis granulométrico del granulado de la fórmula VH-4.

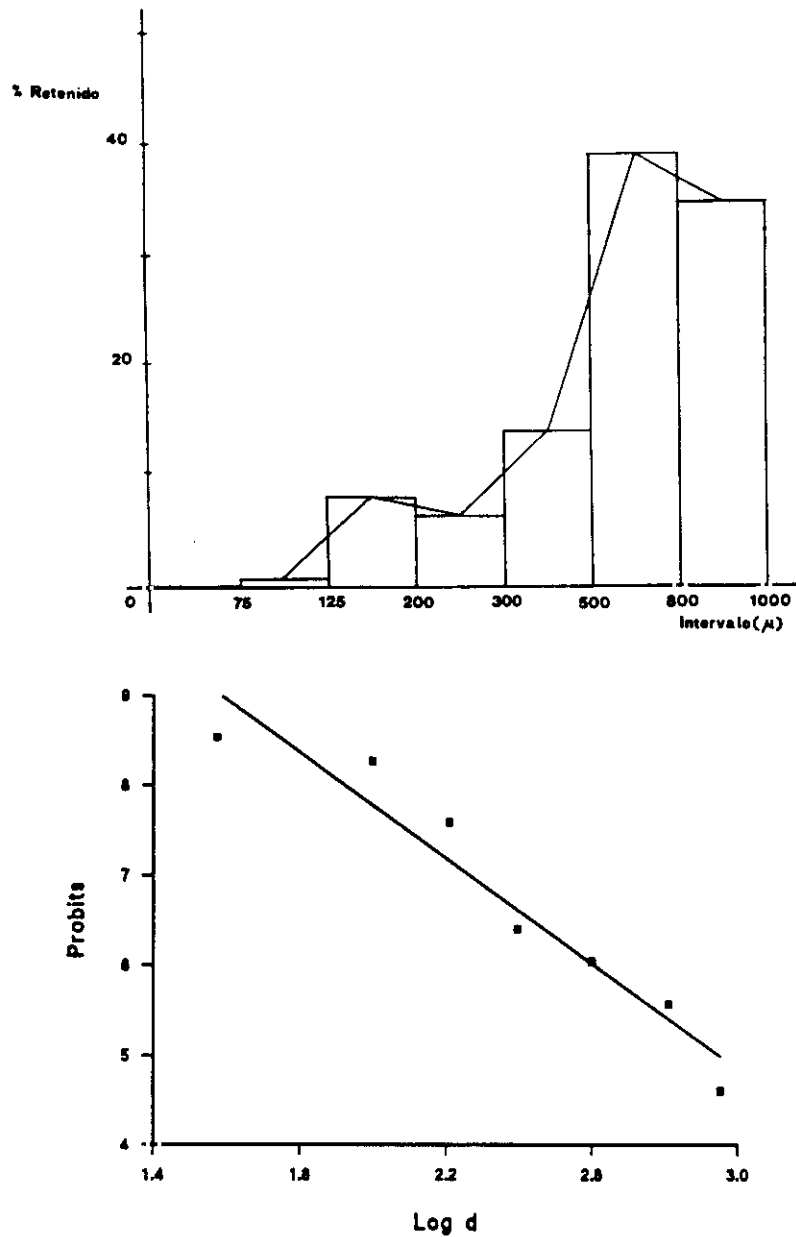


Figura 18: Representación gráfica del histograma y curva acumulada (en probits) del granulado de la fórmula VH-4.

| n | mg p.a. | |
|----|---------|---|
| 1 | 26,10 | |
| 2 | 25,30 | |
| 3 | 26,20 | |
| 4 | 25,45 | $\bar{X} = 25,74 \text{ mg}$ |
| 5 | 25,52 | $S = 0,51 \text{ mg}$ |
| 6 | 25,38 | $CV\% = 1,97$ |
| 7 | 24,88 | "t" (n=9; P=0,01) = 2,821 |
| 8 | 25,91 | $\bar{X} \pm t * \frac{S}{\sqrt{n-1}} = 25,74 \pm 0,16$ |
| 9 | 26,50 | |
| 10 | 26,17 | |

Contenido teórico = 25 mg
 Desviación respecto al contenido teórico = 2,96 %
 Desviación respecto al valor medio:
 Límite superior = 2,95 %
 Límite inferior = 3,34 %

Tabla LX: Desviación respecto al contenido teórico y uniformidad de contenido del granulado de la fórmula VH-4.

Resultados después de la compresión

Se obtienen comprimidos biconvexos, de color blanco uniforme, de textura suave y con un contenido medio de humedad de 2,8156 %, cuyas dimensiones se muestran en la tabla LXI.

La uniformidad de contenido de principio activo de los comprimidos obtenidos con esta fórmula, se recogen en la tabla LXII. Se obtiene un valor medio de 151,36 mg \pm 0,62 para una probabilidad de 0,01, con una desviación estándar de 1,97 y un coeficiente de variación de 1,30. Las desviaciones superior e inferior respecto a la media de todos los valores analizados son de 2,40 % y 1,41 %, respectivamente.

En cuanto al peso de 20 comprimidos tomados al azar, se encuentran en la tabla LXIII. El peso medio es de 290,79 mg \pm 0,22. Tanto el límite superior como el inferior de desviación no supuso, en ninguno de los casos, el 2 %. En cuanto a la desviación del peso teórico es de un 1,07 %.

En la tabla LXIV se encuentran los valores de las características mecánicas de los comprimidos. En cuanto al ensayo de resistencia a la fractura, se obtiene un valor medio de 6,60 Kg y en cuanto el ensayo de friabilidad, se observa una pérdida de peso de 0,38 % a las 100 rpm.

El tiempo de disgregación máximo de 6 comprimidos en jugo gástrico artificial, es de 15 minutos.

En las tablas LXV y LXVI se encuentran los resultados del ensayo de velocidad de disolución. El orden aparente del proceso es 1 según el parámetro b de weibull (0,6940). Los coeficientes de correlación de la relación valores experimentales - estimados para las dos cinéticas, es superior en la cinética de orden 1 con un valor de 0,9862, frente a un valor de 0,9314 en la cinética de la raíz cúbica. Los valores se ajustan por lo tanto a un orden 1 y se obtiene un constante de disolución $K_d = 9,1749 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ y un tiempo de latencia de 0,4059 minutos. El valor de t_{50} es de 58,60 minutos y el de t_{70} de 75,72 minutos. En la figura 19 se representa el porcentaje medio de la dosis de lobuprofeno cedido en función del tiempo.

| N | d cm | H cm | h cm |
|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1 | 0,955 | 0,290 | 0,260 |
| 2 | 0,950 | 0,290 | 0,260 |
| 3 | 0,950 | 0,300 | 0,260 |
| 4 | 0,955 | 0,300 | 0,260 |
| 5 | 0,950 | 0,300 | 0,260 |
| - x | 0,952 | 0,296 | 0,260 |

d = Diámetro

H = Altura mayor

h = Altura menor

Tabla LXI: Dimensiones de los comprimidos tipo VH-4.

| <u>n</u> | <u>mg p.a.</u> | |
|----------|----------------|--|
| 1 | 153,15 | |
| 2 | 151,48 | |
| 3 | 148,96 | |
| 4 | 147,88 | $\bar{X} = 151,36 \text{ mg}$ |
| 5 | 152,25 | $S = 1,97 \text{ mg}$ |
| 6 | 153,58 | $CV\% = 1,30$ |
| 7 | 151,06 | $"t" (n=9; p=0,01) = 2,821$ |
| 8 | 153,60 | $\bar{X} \pm t * \frac{S}{\sqrt{n-1}} = 151,36 \pm 0,62$ |
| 9 | 151,98 | |
| 10 | 149,74 | |

Contenido teórico = 150 mg
 Desviación respecto al contenido teórico = 0,90 %
 Desviación respecto al valor medio:
 Límite superior = 2,40 %
 Límite inferior = 1,41 %

Tabla LXII: Uniformidad de contenido en principio activo de los comprimidos tipo VH-4.

| N | mg | N | mg |
|--|-------|----|-------|
| 1 | 295,2 | 11 | 289,5 |
| 2 | 287,4 | 12 | 290,8 |
| 3 | 289,4 | 13 | 291,3 |
| 4 | 289,4 | 14 | 289,9 |
| 5 | 293,7 | 15 | 290,3 |
| 6 | 290,7 | 16 | 291,4 |
| 7 | 291,7 | 17 | 292,5 |
| 8 | 290,7 | 18 | 290,3 |
| 9 | 290,3 | 19 | 289,7 |
| 10 | 291,3 | 20 | 290,3 |
| — | | | |
| $\bar{X} = 290,79 \text{ mg}$ | | | |
| $S = 1,6628 \text{ mg}$ | | | |
| $CV\% = 0,5718$ | | | |
| ${}^{\text{''}}t^{\text{''}} (n=19 ; p=0,01) = 2,539$ | | | |
| $\bar{X} \pm t^* \frac{S}{\sqrt{n-1}} = 290,79 \pm 0,2222$ | | | |
| Peso teórico = 287,70 mg | | | |
| Desviación respecto al peso teórico : 1,07 % | | | |
| Desviación respecto al valor medio : | | | |
| Límite superior = 1,51 % | | | |
| Límite inferior = 1,16 % | | | |

Tabla LXIII: Desviación del peso teórico y uniformidad de peso de los comprimidos tipo VH-4.

| <u>RESISTENCIA A LA FRACTURA</u> | |
|----------------------------------|----------------------|
| N | fuerza aplicada (kg) |
| 1 | 6,25 |
| 2 | 5,00 |
| 3 | 7,75 |
| 4 | 6,25 |
| 5 | 5,75 |
| 6 | 6,50 |
| 7 | 8,00 |
| 8 | 7,25 |
| 9 | 6,50 |
| 10 | 6,75 |
| $\bar{X} = 6,60 \text{ kg}$ | |

| <u>FRIABILIDAD</u> | rpm = 20 | |
|---------------------|-------------------------|------------------------|
| | Peso inicial = 2,9139 g | |
| TIEMPO (minutos) | PESO FINAL (g) | PERDIDA DE PESO (%) |
| 5 | 2,9027 | 0,38 |
| 18 | 2,8891 | 0,85 |

Tabla LXIV: Características mecánicas de los comprimidos tipo VH-4.

| TIEMPO (minutos) | mg DISUELTOS | | |
|---------------------|--------------|----------|----------|
| | ENSAYO 1 | ENSAYO 2 | ENSAYO 3 |
| 5 | 11,76 | 17,38 | 12,74 |
| 10 | 24,40 | 26,94 | 25,22 |
| 12 | 33,19 | 32,19 | 30,93 |
| 15 | 50,59 | 46,79 | 49,02 |
| 20 | 56,02 | 47,75 | 50,81 |
| 25 | 61,04 | 56,39 | 56,53 |
| 30 | 63,60 | 60,28 | 61,83 |
| 45 | 79,45 | 74,99 | 76,51 |
| 60 | 85,84 | 79,88 | 80,91 |
| 75 | 92,82 | 86,36 | 89,35 |
| 105 | 104,29 | 102,32 | 102,86 |
| 120 | 110,32 | 102,91 | 105,07 |
| 150 | 118,64 | 115,84 | 116,31 |
| 180 | 130,14 | 122,20 | 126,14 |
| 240 | 132,58 | 136,01 | 134,97 |
| 300 | 138,15 | 130,55 | 138,20 |
| 360 | 147,07 | 140,95 | 143,23 |
| 420 | 154,21 | 141,57 | 146,52 |
| 480 | 153,06 | 146,80 | 149,46 |
| 540 | 158,23 | 149,77 | 150,89 |
| 1440 | 166,82 | 166,39 | 166,55 |

Tabla LXV: Velocidad de disolución de los comprimidos tipo VH-4.

| | |
|--|-------------|
| Parametro b de Weibull: 0,6940 | |
| <u>r (exp / est)</u> | |
| Primer orden | Raiz cúbica |
| 0,9862 | 0,9314 |
| <u>Ajuste de primer orden</u> | |
| $Q_t = 160,46 \left(1 - e^{-9,175 \cdot 10^{-3} \cdot (t - 0,4059)} \right)$ | |
| $K_d = 9,1749 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ $t_0 = 0,4059 \text{ min.}$ $t_{50} = 58,60 \text{ min.}$ $t_{70} = 75,72 \text{ min.}$ | CV = 7,63 % |

Kd = constante de velocidad de disolución.

t₀ = tiempo de latencia.

t₅₀ = tiempo al que se disuelve el 50 % de la dosis.

t₇₀ = tiempo al que se disuelve el 70 % de la dosis.

Tabla LXVI: Parámetros de la velocidad de disolución de los comprimidos tipo VH-4.

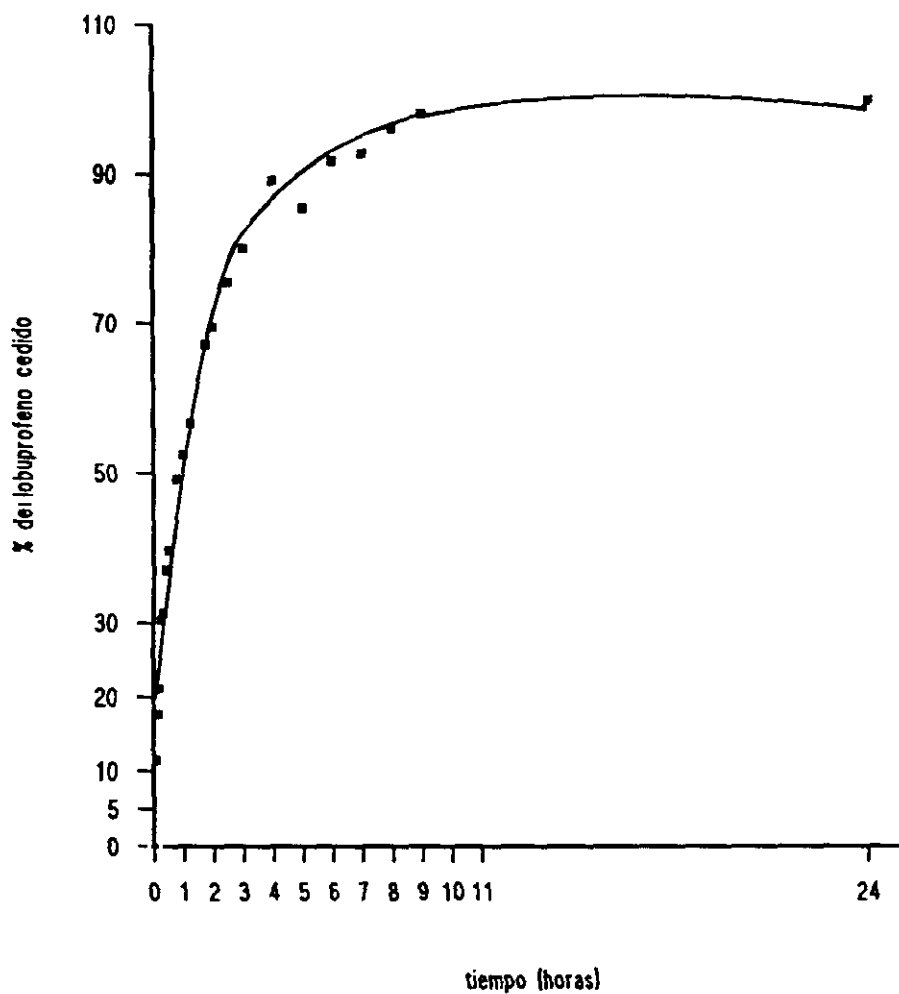


Figura 19: Representación gráfica de los resultados del ensayo de velocidad de disolución de los comprimidos tipo VH-4.

3.5.5.- Comentarios

La elaboración de estos comprimidos resultó lenta y difícil con tendencia a la adherencia a los punzones, a pesar del elevado porcentaje de lubricante.

Los comprimidos obtenidos tampoco fueron totalmente satisfactorios pues presentaron un tiempo de disgregación en el límite de lo considerado adecuado.

Si bien los resultados no llevan en un primer momento a descartar esta fórmula , sí la hace problemática y no de primera elección para posteriores estudios de estabilidad.

3.6.- COMPRIMIDOS TIPO VH-5

3.6.1.- Composición

| | % | Por unidad (mg) |
|--------------------------------|-------|--------------------|
| Lobuprofeno ----- | 42,14 | 150 |
| Almidón 1º ----- | 42,14 | 150 |
| Almidón 2º ----- | 2,52 | 8,97 |
| Gelatina ----- | 0,50 | 1,78 |
| Avicel pH 101 ----- | 4,82 | 17,15 |
| Talco ----- | 6,56 | 23,35 |
| Estearato de magnesio ----- | 0,64 | 2,28 |
| Carbonato de magnesio ligero - | 0,64 | 2,28 |

Peso teórico 355.8 mg

Líquido humectante: Engrudo de almidón con gelatina.

3.6.2.- Método de fabricación

- 1.- Tamizar el lobuprofeno por 300 μ .
- 2.- Mezclar el almidón 1º con el lobuprofeno y tamizar por 500 μ .
- 3.- Agitar en la mezcladora cúbica durante 15 minutos.
- 4.- Preparación del líquido humectante (se preparan 40 ml para 100 gramos de fórmula). El almidón 2º se dispersa en 7 ml de agua destilada fría y la gelatina en otros 7 ml. Se hierven aproximadamente 40 ml de agua, de los cuales 26 ml se adicionan al almidon 2º manteniéndolo con baño Maria, a unos 80 °C , con agitación hasta obtener una pasta opaca y consistente. A esta pasta, enfriada a temperatura ambiente, se le adionan los 7 ml de agua con la gelatina.
- 5.- Incorporar a la fórmula en la amasadora el engrudo de almidón.
- 6.- Se obliga a pasar la masa húmeda por un tamiz de luz de malla de 1 mm.
- 7.- Secar el granulado 12 horas a 45 °C.

- 8.- Se hace pasar el granulado seco por un tamiz de 1 mm.
- 9.- Adicionar al granulado seco el avicel pH 101 (secado previamente 12 horas a 40 °C, para eliminar el exceso de humedad), tamizado por 500 μ .
- 10.- Tamizar los lubricantes por 0,75 μ y mantener con el resto de la fórmula 15 minutos en la mezcladora cúbica.

3.6.3.- Resultados

Antes de la compresión

En la tabla LXVII se encuentran los valores de ángulo de reposo, con 47,18 g de muestra, siendo de 22,86° y una densidad aparente de 0,4783 g/cc. La compresibilidad calculada a partir de la densidad aparente es de 9,49 %.

EL valor de densidad real es de 1,4913 g/cc con un coeficiente de variación de 0,3757 %. La porosidad es de 67,92 %. Ambos resultados se encuentran en la tabla LXVIII.

En al tabla LXIX se recoge el valor de la resistencia mecánica del granulado, obteniendose un valor aceptable (2,59

‡) a los 10 minutos.

El análisis granulométrico correspondiente a esta fórmula, se recoge en la tabla LXX. La distribución de la población sigue una relación logaritmo-normal con los siguientes valores: de diámetro medio 833,88 μ , desviación típica 0,4419, diámetro volumen/superficie 597,59 μ y una superficie específica de 67,32 cm²/g. Se obtiene un histograma y una curva acumulada (en probits) que queda reflejado en la figura 20.

La tabla LXXI muestra los resultados del ensayo de desviación respecto al contenido teórico y uniformidad de contenido. El valor medio de 25,79 mg \pm 0,58 se desvia del valor teórico un 3,16 ‡. La desviación, superior e inferior, de los 10 valores ensayados respecto al valor medio son de 3,02‡ y 3,50 ‡ respectivamente.

| α | P(g) | Vi | Da | Vf | DA |
|------------------------------|-------|----|----------------------------------|----|----------------------------------|
| 22,67 | 42,57 | 98 | 0,4344 | 89 | 0,4783 |
| 22,57 | 42,57 | 99 | 0,4300 | 89 | 0,4783 |
| 23,49 | 42,57 | 98 | 0,4344 | 89 | 0,4783 |
| 23,00 | | | | | |
| 22,57 | | | | | |
| $\bar{\alpha} = 22,86^\circ$ | | | $\bar{Da} = 0,4329 \text{ g/cc}$ | | $\bar{DA} = 0,4783 \text{ g/cc}$ |
| COMPRESIBILIDAD = 9,49 % | | | | | |

Tabla LXVII: Angulo de reposo (α), densidad aparente (DA) y compresibilidad del granulado de la fórmula VH-5.

ELABORACION COMPRIMIDOS

| A(g) | B(g) | G(g) | P(g) | M(ml) | Z(ml) | DR(g/cc) |
|---------|---------|--------|---------|---------|--------|----------|
| 41,0177 | 43,8271 | 2,8094 | 93,0463 | 56,1515 | 1,8756 | 1,4978 |
| 41,0177 | 43,8085 | 2,7908 | 93,0141 | 56,1515 | 1,8756 | 1,4879 |
| 41,0177 | 43,8337 | 2,8160 | 93,0249 | 56,1351 | 1,8906 | 1,4883 |

DR = 1,4913 g/cc

CV = 0,3757 %

POROSIDAD = 67,92 %

A = Tara del picnómetro.

B = Peso del picnómetro más la muestra.

G = Peso de la muestra (B - A).

P = Peso del picnómetro, la muestra y el líquido humectante.

M = Volumen del líquido humectante utilizado (P - B) / DT,
siendo DT la densidad del líquido humectante.

Z = Volumen que ocupa la muestra (V - M).

DR = Densidad real (G / Z).

Tabla LXVIII: Densidad real y porosidad del granulado de la fórmula VH-5.

| TIEMPO (minutos) | PESO (%) |
|---|-------------|
| 0 | 100 |
| 2 | 99,65 |
| 4 | 99,03 |
| 6 | 98,88 |
| 8 | 98,46 |
| 10 | 97,41 |
| Pérdida de peso a los 10 minutos = 2,59 % | |

Tabla LXIX: Resistencia mecánica del granulado de la fórmula VH-5.

ELABORACION COMPRIMIDOS

| INTERVALO (μ) | DIAMETRO MEDIO(μ) | g RETENIDOS | %RETENIDO | %RETENIDO ACUMULADO | PROBITS |
|------------------------|----------------------------|-------------|-----------|------------------------|---------|
| 1000-800 | 900 | 46,32 | 46,32 | 46,32 | 4,9071 |
| 800-500 | 650 | 20,72 | 20,72 | 67,04 | 5,4399 |
| 500-300 | 400 | 11,22 | 11,22 | 78,26 | 5,7790 |
| 300-200 | 250 | 11,65 | 11,65 | 89,91 | 6,2759 |
| 200-125 | 162,5 | 8,03 | 8,03 | 97,94 | 7,0335 |
| 125-75 | 100 | 1,62 | 1,62 | 99,56 | 7,6197 |
| 75-0 | 37,5 | 0,49 | 0,49 | 100,00 | 8,7190 |

Distribución log-normal: $r = 0,9967$

Distribución normal: $r = 0,9019$

Distribución log-normal:

$$\text{probit} = 13,0782 - 2,7654 \log d$$

$$dg = 833,88 \mu$$

$$sg = 2,2629$$

$$dv/s = 597,59 \mu$$

$$Se = 67,320 \text{ cm}^2/\text{g}$$

Tabla LXX: Análisis granulométrico del granulado de la fórmula VH-5.

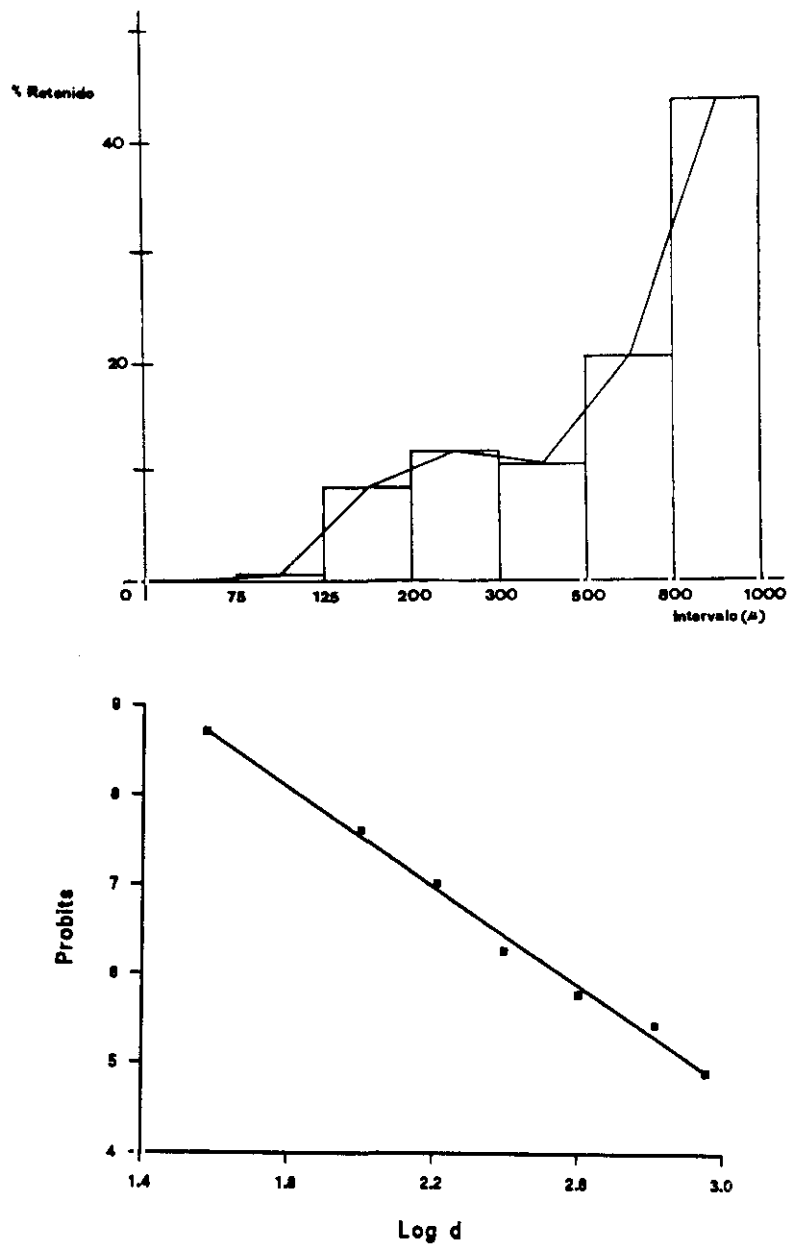


Figura 20: Representación gráfica del histograma y curva acumulada (en probits) del granulado de la fórmula VH-5.

| n | mg p.a. | |
|----|---------|---|
| 1 | 26,20 | |
| 2 | 25,90 | |
| 3 | 26,31 | |
| 4 | 26,15 | $\bar{X} = 25,79 \text{ mg}$ |
| 5 | 25,01 | $S = 0,62 \text{ mg}$ |
| 6 | 26,37 | $CV\% = 2,40$ |
| 7 | 25,35 | "t" (n=9; P=0,01) = 2,821 |
| 8 | 26,57 | $\bar{X} \pm t^* \frac{S}{\sqrt{n-1}} = 25,79 \pm 0,58$ |
| 9 | 24,89 | |
| 10 | 25,22 | |

Contenido teórico = 25 mg

Desviación respecto al contenido teórico = 3,16 %

Desviación respecto al valor medio:

Límite superior = 3,02 %

Límite inferior = 3,50 %

Tabla LXXI: Desviación respecto al contenido teórico y uniformidad de contenido del granulado de la fórmula VH-5.

Después de la compresión

Se obtienen comprimidos biconvexos, de color blanco uniforme y suaves al tacto. Sus dimensiones se recogen en la tabla LXXII. Su contenido en humedad es de 5,63 % .

En la tabla LXXIII se recogen los resultados de la uniformidad de contenido en principio activo de los comprimidos teniendo un valor medio de 156,38 mg \pm 2,06 para una probabilidad de $p = 0,01$. La desviación con respecto al teórico es del 4,25 % y los límites superior e inferior de desviación respecto al valor medio son 1,87 % y 2,17 % respectivamente.

Con 20 comprimidos se realiza el ensayo de desviación del peso teórico y uniformidad de peso. El peso teórico es de 355,8 mg del cual se desvia el peso medio (364,55 mg) un 2,46 %. Los valores individuales tuvieron unos márgenes del 4,54 % y 3,19 % , superior e inferior respectivamente. Estos resultados se encuentran en la tabla LXXIV.

En cuanto a las características mecánicas de los comprimidos, recogidos en la tabla LXXV, los resultados son los siguientes. La resistencia a la fractura realizada sobre 10 comprimidos , tiene un valor medio de 6,87 Kg. La friabilidad a las 100 revoluciones tiene un valor muy satisfactorio (0,22 % de pérdida de peso).

Se pueden considerar que la disgregación de 6 comprimidos, ocurre en un tiempo medio de 30 segundos.

En las tablas LXXVI y LXXVII quedan recogidos los resultados del ensayo de velocidad de disolución . Mediante el parámetro b de Weibull sabemos que el orden aparente de la cinética es 1 pues presenta un valor de 1,0642. Este orden se confirma con el coeficiente de correlación mayor de la relación valores experimentales valores estimados, para el primer orden $r = 0,9094$. Con esta ecuación se obtiene un $K_d = 0,1456 \text{ min}^{-1}$ y un tiempo de latencia 0. El valor de t_{50} es de 4,78 minutos y el de t_{70} de 8,27 minutos. En la figura 21 se representa el porcentaje medio de la dosis del lobuprofeno cedido en función del tiempo.

| N | d cm | H cm | h cm |
|--------|---------|---------|---------|
| 1 | 0,950 | 0,490 | 0,400 |
| 2 | 0,955 | 0,495 | 0,400 |
| 3 | 0,955 | 0,490 | 0,400 |
| 4 | 0,955 | 0,500 | 0,400 |
| 5 | 0,950 | 0,500 | 0,400 |
| - x | 0,954 | 0,496 | 0,400 |

d = diámetro

H = Altura mayor

h = Altura menor

Tabla LXXII: Dimensiones de los comprimidos tipo VH-5.

| <u>n</u> | <u>mg p.a.</u> | |
|----------|----------------|--|
| 1 | 154,78 | |
| 2 | 155,13 | |
| 3 | 153,34 | |
| 4 | 157,48 | $\bar{X} = 156,38 \text{ mg}$ |
| 5 | 156,67 | $S = 2,19 \text{ mg}$ |
| 6 | 158,40 | $CV\% = 1,40$ |
| 7 | 152,98 | "t" (n=9;p=0,01) = 2,821 |
| 8 | 157,65 | $\bar{X} \pm t * \frac{S}{\sqrt{n-1}} = 156,38 \pm 2,06$ |
| 9 | 158,10 | |
| 10 | 159,31 | |

Contenido teórico = 150 mg
 Desviación respecto al contenido teórico = 4,25 %
 Desviación respecto al valor medio:
 -- Límite superior = 1,87 %
 Límite inferior = 2,17 %

Tabla LXXIII: Uniformidad de contenido en principio activo de los comprimidos tipo VH-5.

| N | mg | N | mg |
|----|-------|----|-------|
| 1 | 354,6 | 11 | 360,3 |
| 2 | 374,3 | 12 | 357,4 |
| 3 | 378,2 | 13 | 367,2 |
| 4 | 361,2 | 14 | 364,0 |
| 5 | 372,8 | 15 | 381,1 |
| 6 | 355,9 | 16 | 356,8 |
| 7 | 352,9 | 17 | 359,6 |
| 8 | 360,0 | 18 | 372,7 |
| 9 | 374,1 | 19 | 354,6 |
| 10 | 367,5 | 20 | 358,8 |

$\bar{X} = 364,55 \text{ mg}$
 $S = 8,7342 \text{ mg}$
 $CV\% = 2,3959$
 $"t" (n=19 ; p=0,01) = 2,539$
 $\bar{X} \pm t^* \frac{S}{\sqrt{n-1}} = 364,55 \pm 7,0127$

Peso teórico = 355,8 mg
 Desviación respecto al peso teórico : 2,46 %
 Desviación respecto al valor medio :

Límite superior = 4,54 %
 Límite inferior = 3,19 %

Tabla LXXIV: Desviación del peso teórico y uniformidad de peso de los comprimidos tipo VH-5.

| <u>RESISTENCIA A LA FRACTURA</u> | |
|----------------------------------|----------------------|
| N | fuerza aplicada (kg) |
| 1 | 6,00 |
| 2 | 8,00 |
| 3 | 7,75 |
| 4 | 7,00 |
| 5 | 7,00 |
| 6 | 7,25 |
| 7 | 5,00 |
| 8 | 7,75 |
| 9 | 7,00 |
| 10 | 6,00 |
| $\bar{x} = 6,87 \text{ kg}$ | |

| <u>FRIABILIDAD</u> | rpm = 20 | |
|---------------------|-------------------------|------------------------|
| | Peso inicial = 3,6466 g | |
| TIEMPO (minutos) | PESO FINAL (g) | PERDIDA DE PESO (%) |
| 5 | 3,6386 | 0,22 |
| 18 | 3,6236 | 0,63 |

Tabla LXXV: Características mecánicas de los comprimidos tipo VH-5.

| TIEMPO (minutos) | mg DISUELTOS | | |
|---------------------|--------------|----------|----------|
| | ENSAYO 1 | ENSAYO 2 | ENSAYO 3 |
| 2 | 39,00 | 47,75 | 34,23 |
| 4 | 70,50 | 83,50 | 63,20 |
| 6 | 89,00 | 96,20 | 87,35 |
| 8 | 105,00 | 111,80 | 107,10 |
| 10 | 116,50 | 124,95 | 122,90 |
| 12 | 126,00 | 136,00 | 135,20 |
| 15 | 139,50 | 148,35 | 147,95 |
| 20 | 151,50 | 157,05 | 157,70 |
| 25 | 159,00 | 167,80 | 159,00 |

Tabla LXXVI: Velocidad de disolución de los comprimidos tipo VH-5.

Parametro b de Weibull: 1,0642

$r \text{ (exp / est)}$

Primer orden

Raiz cúbica

0,9094

0,8969

Ajuste de primer orden

$$Q_t = 161,78 \cdot \left(1 - e^{(-0,1456 \cdot t)} \right)$$

$K_d = 0.1456 \text{ min}^{-1}$

CV = 5,46 %

$t_0 = 0$

$t_{50} = 4,78 \text{ min.}$

$t_{70} = 8,27 \text{ min.}$

K_d = constante de velocidad de disolución.

t_0 = tiempo de latencia.

t_{50} = tiempo al que se disuelve el 50 % de la dosis.

t_{70} = tiempo al que se disuelve el 70 % de la dosis.

Tabla LXXVII: Parámetros de velocidad de disolución de los comprimidos tipo VH-5.

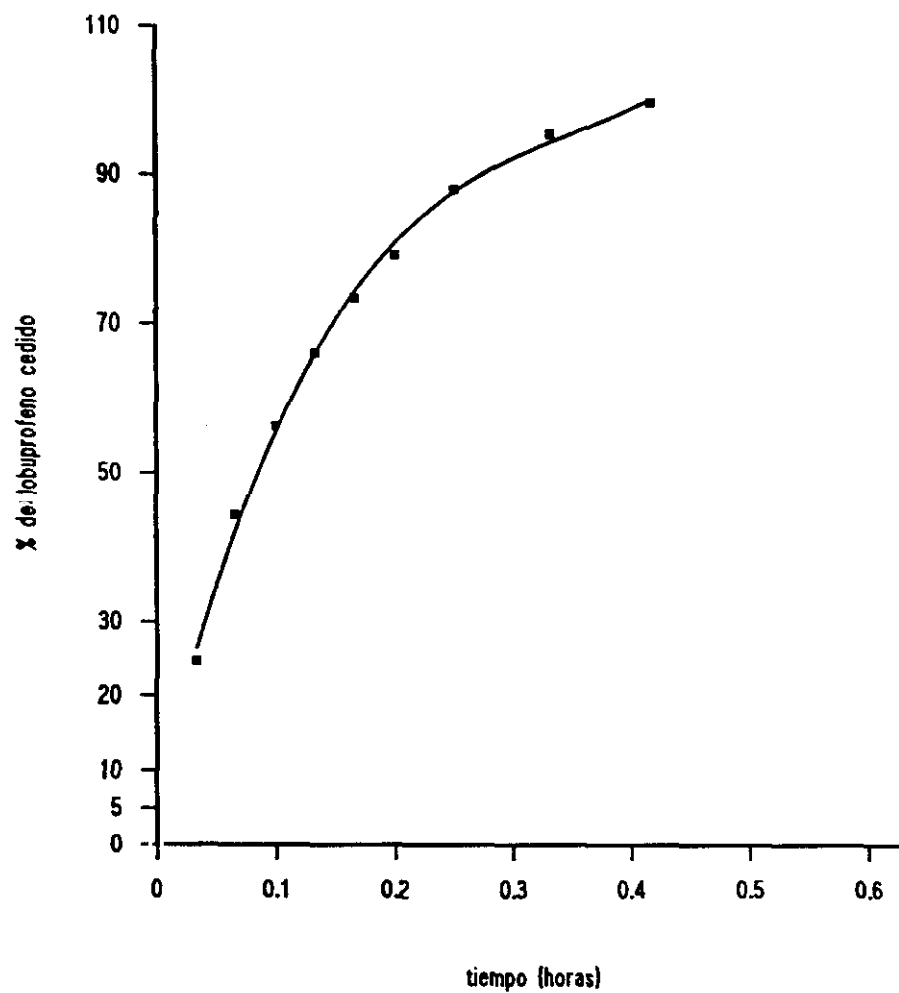


Figura 21: Representación gráfica de los resultados del ensayo de velocidad de disolución de los comprimidos tipo VH-5.

3.6.4.- Comentarios

Aunque la fabricación de estos comprimidos es algo más laboriosa que con la fórmula VH-4, el proceso de compresión transcurre sin ninguna dificultad, siempre que se controle la humedad del granulado, que no debe ser superior al 6,5 %.

Los comprimidos así obtenidos son muy satisfactorios tanto en cuanto a su resistencia mecánica como a su capacidad de liberación del lobuprofeno.

IV.- ESTABILIDAD DE LOS COMPRIMIDOS

1.- ESTUDIO PREVIO DE ESTABILIDAD (VH-4; VH-5)

Se realiza un estudio comparativo entre los dos tipos de comprimidos de lobuprofeno obtenidos mediante granulación por vía húmeda (VH-4, VH-5) con el objetivo de seleccionar uno de ellos puesto que, como se indica en la página 292, la fórmula VH-4 presenta cierta dificultad en la compresión. No obstante no se desestimó porque los comprimidos con ella obtenidos cumplían los requisitos mínimos fijados y no se eliminarán si resultan ser los más estables de los dos.

MATERIAL

- Estufas de estabilidad. Heraeus.
- Lámpara electrónica Osram, Dulux El de 11 Watios, 220-235 V, 50/60 Hz.

METODO

Efecto de la temperatura y humedad.

Los comprimidos se disponen en viales de vidrio encapsulado para proporcionar una atmósfera saturada de humedad, a 75°C.

Efecto de la luz

Los comprimidos se disponen en placas Petri abiertas que se sitúan a una distancia de 25 cm del foco emisor de radiación en un rango de 400 - 700 nm.

En ambos casos se toman periódicamente muestras en las que se determina el contenido en principio activo.

Así mismo se observa la variación del color que se produce en los comprimidos expuestos a la fuente de irradiación.

RESULTADOS Y COMENTARIOS

El efecto conjunto de la temperatura y humedad ambiental elevadas es notable en las dos formulaciones por lo que este ensayo se dió por concluido a los 35 días.

En la Tabla LXXVIII se recogen los resultados obtenidos a los tiempos de toma de muestra, así como los parámetros de la ecuación de la recta de regresión suponiendo una cinética de orden uno. Tanto mediante el valor de la constante de velocidad del proceso, como del t_{50} puede observarse que la degradación es más intensa en la fórmula VH-4.

No se observa degradación del principio activo en ninguno de los comprimidos expuestos a la luz, en el tiempo que duró el ensayo, ya que los valores de coeficiente de correlación (Tabla LXXIX) no son estadísticamente significativos ($p = 0,05$).

En cuanto a la variación de color , éste fue pasando, en ambas formulaciones, de blanco a un color rosa - pardo bastante más intenso en la fórmula VH-4.

A la vista de los resultados obtenidos en este estudio puede concluirse que los comprimidos de lobuprofeno cuya

composición corresponde a la fórmula VH-4 no presentan ventajas de estabilidad frente a los obtenidos con la fórmula VH-5 por lo que son excluidos de los estudios posteriores de estabilidad.

| TIEMPO (días) | % INALTERADO | |
|---------------------------|----------------------|----------------------|
| | VH-4 | VH-5 |
| 0 | 100 | 100 |
| 7 | 88,05 | 98,36 |
| 14 | 70,51 | 94,89 |
| 21 | 59,92 | 85,09 |
| 28 | 50,60 | 70,66 |
| 35 | 44,42 | 52,88 |
| Orden uno | | |
| r | 0,9974 (-0,024*t) | 0,9204 (-0,017*t) |
| Ecuación | $C=100,64*e$ | $C=110.93*e$ |
| K (días ⁻¹) | 0,0240 | 0,0175 |
| t_{50} (días) | 30,30 | 46,24 |

Tabla LXXVIII: Porcentaje de lobuprofeno inalterado en el ensayo de 75°C y atmósfera saturada de humedad.

| TIEMPO (días) | % INALTERADO | |
|--------------------------------------|--------------|--------|
| | VH-4 | VH-5 |
| 0 | 100,00 | 100,00 |
| 7 | 100,25 | 98,58 |
| 14 | 103,39 | 98,57 |
| 21 | 100,68 | 104,09 |
| 35 | 102,70 | 100,02 |
| 42 | 99,37 | 98,85 |
| 49 | 84,77 | 99,48 |
| 56 | 100,60 | 100,49 |
| Orden uno (r) | 0,4131 | 0,0342 |
| Orden cero (r) | 0,4082 | 0,0313 |
| $r (n - 2 = 6 ; p = 0,05) = 0,707$ | | |

Tabla LXXIX: Porcentaje de lobuprofeno inalterado en el ensayo de fotolabilidad ($\lambda=400-700\text{nm}$).

2.- ESTUDIO DEFINITIVO

Se realiza el estudio de inestabilidad física y química de cinco tipos diferentes de comprimidos de Lobuprofeno.

Este estudio tiene como objetivo seleccionar las formulaciones más estables tanto desde el punto de vista químico como físico, lo que, junto con los resultados de la experimentación animal y humana, así como la viabilidad real tanto en coste económico como humano de las diferentes formulaciones, conducirá a la elección de la fórmula definitiva de comprimidos de este nuevo analgésico.

2.1.- MATERIAL Y METODO

- Desecadores
- Acido sulfúrico 66°Be. Probus.
- Estufas de estabilidades. Heraeus.
- Programa de ordenador "SECEM".
- Programa de ordenador "STATGRAF".

Condiciones de almacenamiento

1.- **Ensayo isotérmico.** Se realiza un ensayo a cuatro temperaturas elevadas: 100, 80, 60 y 40°C. Los comprimidos se colocan en placas Petri dentro de las estufas.

2.- **Ensayo a 80% de humedad relativa y 20°C.** Esta atmósfera se consigue con una mezcla de SO_4H_2 y agua. La densidad de esa solución es de 1,20 g/ml a 20°C y le corresponde 336,6 g de ácido sulfúrico por litro de agua. Los comprimidos se sitúan dentro de los desecadores en placas Petri abiertas. Los desecadores se mantienen a 20°C y protegidos de la luz.

3.- **Ensayo en condiciones normales.** Los comprimidos se encuentran en una habitación donde son reguladas la temperatura a 22°C y la humedad al 60 % (Directiva 75/318/CEE).

Parámetros a determinar en cada condición experimental

1.- Ensayos químicos:

- Contenido en principio activo, mediante HPLC (siguiendo la metodología descrita en el capítulo de validación).

Se realiza la correspondiente corrección en el peso de la muestra tomada en función de la humedad de los comprimidos en cada tiempo y condición de almacenamiento.

2.- Ensayos físicos:

- Dimensiones y aspecto.
- Determinación del peso medio.
- Determinación de la humedad.
- Tiempo de disgregación. El tiempo límite considerado se fija en 30 minutos, pasados los cuales se da por terminado.

- Características mecánicas:

1.- Resistencia a la fractura.

2.- Friabilidad.

- Velocidad de disolución. En el ensayo inicial (a tiempo cero) la máxima cantidad de lobuprofeno a ceder (Q_{max}), coincide con la dosis. Después del envejecimiento habrá que tener en cuenta la cantidad degradada, y por lo tanto le corresponderá un valor distinto de Q_{max} a cada tipo de comprimidos según la temperatura de almacenamiento.

El tiempo límite de duración de estos ensayos es de 24 horas (1440 minutos).

Todos los métodos y material específico necesario se encuentra descritos debidamente en el capítulo "ensayos de comprimidos" III.2.

Fórmulas sometidas a estudio

- Fórmula DC-1

- Fórmula DC-1-R.
- Fórmula DC-2.
- Fórmula VH-5.
- Fórmula CD-1.

Tratamiento y presentación de datos

1.- Estabilidad química.

Para cada condición ensayada, se establece la relación entre el contenido en principio activo y el tiempo para orden cero y uno.

Para un probabilidad de 0,95 de significación se rechazan los valores del coeficiente de correlación inferiores al máximo tabulado para $n - 2$ grados de libertad. En los casos en que se verifique relación lineal, el test aplicado es la " F " de Snedecor con $1/n-2$ grados de libertad para explicar las fluctuaciones de la variable dependiente.

El valor de " F " se obtiene del cociente de las varianzas explicada y residual. Si "F" es mayor que el valor tabu-

lado ($p = 0,05$) , se rechaza la hipótesis nula y se acepta el modelo lineal. En tal caso se calculan los parámetros de la ecuación de la recta de regresión mediante el programa de ordenador "SECEM" :

- r = coeficiente de correlación.
- a = término independiente .
- b = pendiente, que coincide con la constante de velocidad de degradación en el caso de ser una cinética de orden uno, puesto que el programa trabaja con logaritmos neperianos, y se expresa en inverso de unidades de tiempo.
- S_a = desviación tipo del término independiente.
- S_b = desviación tipo de la pendiente.
- S = Desviación tipo debido al error experimental.
- Co = Porcentaje de lobuprofeno inicial determinado a partir de la ecuación de la recta de regresión correspondiente.
- SCo = Desviación tipo de Co .

- $F = F$ de Snedecor.

El período de validez o t_{90} en forma farmacéutica acabada, se determina mediante la ecuación de Arrhenius utilizando el programa de ordenador "SECEM". Los parámetros calculados son los siguientes:

- r , a , b , S_a , S_b , S , y F tienen el mismo significado que en la correlación lineal.
- A = Factor pre-exponencial (antilog. a) (días $^{-1}$).
- E = Energía de activación (cal/mol).
- $S(A)$ = Desviación tipo de A .
- $S(E)$ = Desviación tipo de E .
- K_{25} = Velocidad específica de degradación a 25°C.
- t_{90} = Tiempo en que el contenido en principio activo es del 90% del inicial a 25°C.

El cálculo de la ecuación de Arrhenius se realiza en cada tipo de comprimidos unicamente con las temperaturas cuyo coeficiente de correlación concentración frente al tiempo sea

significativo ($p = 0,95$).

Estabilidad física

En los ensayos de peso medio y resistencia a la fractura, cuando no sea posible decidir si ha habido una variación real entre los valores obtenidos a tiempo inicial y final de envejecimiento, se realiza el análisis de la varianza para comprobar si las posibles diferencias observadas pueden ser atribuidas al azar ($p = 0,05$).

En los ensayos de determinación de la humedad y friabilidad, los datos recogidos son los valores a tiempo inicial y final.

En el ensayo de tiempo de disgregación, se presentan los datos obtenidos a tiempo cero y al tiempo de envejecimiento en que todos los comprimidos superan el límite fijado (30 minutos).

En el ensayo de velocidad de disolución, a tiempo inicial se recogen:

Q_{max} = Máxima cantidad posible a ceder (mg).

t_0 = Período de latencia (minutos).

t_{max} = Tiempo en el que se cede el Q_{max} (minutos).

K = Constante de velocidad de disolución (minutos^{-1}).

A tiempo final los datos se tratan según cinética de orden uno, ya que es el modelo al que mejor se ajustaban las velocidades de disolución a tiempo inicial.

En las tablas se presentan los parámetros siguientes:

$Q_{max}(f)$ = Contenido en principio activo = Máxima cantidad que puede cederse (mg).

$\%_{8h}$ = Porcentaje de $Q_{max}(f)$ cedido a las 8 horas.

$\%_{24h}$ = Porcentaje de $Q_{max}(f)$ cedido a las 24 horas.

t_0 y t_{max} = Igual significado que a tiempo inicial.

$K(f)$ = Constante de velocidad de disolución (min^{-1}).

Solamente se calcula y se indica en aquellos casos en que se ceda el $Q_{max}(f)$ antes del tiempo límite del ensayo (24 h).

2.2.- RESULTADOS

2.2.1.- Ensayo isotérmico

Inestabilidad química

En las tablas LXXX-LXXXIII, quedan recogidos, a los diferentes tiempos de toma de muestra, el % de principio activo inalterado para las temperaturas ensayadas de 100, 80, 60 y 40°C respectivamente. Para las cuatro temperaturas, en la mayoría de los casos, los datos experimentales se adaptan mejor a una cinética de degradación de orden uno.

En las figuras 22-26 se representa el Ln del porcentaje de principio activo inalterado frente al tiempo para cada tipo de comprimidos a las cuatro temperaturas ensayadas.

En las tablas LXXXIV-LXXXVII se observa que es significativo el coeficiente de correlación ($p = 0,95$) para 100, 80, 60°C en los cinco tipos de comprimidos, mientras que a 40°C no lo es para los comprimidos DC-1 y DC-2. En estas tablas se recoge todos los parámetros de la regresión así como del tratamiento estadística en los casos que procede.

En todas las temperaturas la constante de velocidad de

degradación fue baja, oscilando entre valores de 10^{-3} y 10^{-6} días⁻¹.

En los cromatogramas finales a 100°C (figura 27), se aprecia la aparición de numerosos picos secundarios de diferente magnitud y diferentes tiempos de retención, aunque todos ellos anteriores al lobuprofeno. En los comprimidos VH-5 es donde presentan mayor área estos picos, pero no llegan a superar el 10% del área total, hecho que se corresponde con la mayor degradación de lobuprofeno observada en estos comprimidos a esta temperatura, seguidos por DC-2, DC-1, DC-1-R y CD-1.

En la figura 28 aparecen los cromatogramas finales después de mantener los comprimidos 315 días a 80°C. También se observa la aparición de picos secundarios anteriores al lobuprofeno aunque en menor cuantía que a 100°C. El pico de mayor importancia corresponde al cloroalcanol a un tiempo de retención que oscila alrededor de 1,3 minutos y que, en ningún caso superó el 0,2 % del area total. Correspondiendo con la temperatura de 100°C los picos mayores se aprecian en el cromatograma perteneciente a los comprimidos VH-5.

En las figuras 29 y 30 aparecen los cromatogramas finales de las muestras mantenidas a 60 y 40°C. Aunque la degradación es muy leve ya aparecen en la mayoría de los comprimidos dos picos secundarios cuantificables, a un tiempo de

retención 1,3 y 1,9 minutos aproximadamente, pero en conjunto su área es inferior al 2% de la total.

En las tablas LXXXVIII-CXII se recogen, para cada tipo de comprimido, las temperaturas y las constantes de velocidad de degradación a cada una de ellas donde ha sido posible su cálculo. También se observa en dichas tablas los parámetros de la ecuación de Arrhenius.

En los comprimidos DC-1, dichos parámetros se han obtenido con 100, 80 y 60°C, no se incluye 40°C pues no presenta un coeficiente de correlación significativo la relación \ln de % de lobuprofeno inalterado frente al tiempo.

En los comprimidos DC-1-R, VH-5 y DC-1 se utilizan las constantes de velocidad de degradación a las cuatro temperaturas (100, 80, 60 y 40°C). Sin embargo en DC-2 al aplicar la ecuación de Arrhenius, excluyendo 40°C al no ser significativo el coeficiente de correlación, se obtiene un valor de "F" superior al tabulado para una $p = 0,2$, probabilidad que excede en gran medida el límite fijado ($p = 0,05$), no pudiéndose determinar el valor de K_{25} de estos comprimidos.

En los comprimidos tipo DC-1, DC-1-R, VH-5 y CD-1 el valor de t_{90} calculado es muy superior a los cinco años. En concordancia con este valor se encuentran los elevados valores de energía de activación en todos los casos, oscilando

entre 14000 y 24000 cal / mol, así como la baja constante de velocidad de degradación a 25°C, no siendo en ningún caso superior a $3,33 \cdot 10^{-6}$ días⁻¹ (tabla XCIII).

ESTABILIDAD

| TIEMPO (DIAS) | COMPRIMIDOS | | | | |
|------------------|-------------|--------|-------|------|-------|
| | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| 0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 7 | 99,2 | 100,8 | 100,4 | 94,5 | 100,1 |
| 14 | 99,2 | 99,1 | 100,0 | 92,5 | 99,6 |
| 28 | 99,4 | 98,9 | 99,4 | 87,6 | 99,8 |
| 35 | 98,8 | --- | 98,6 | 88,0 | 98,1 |
| 42 | 98,7 | --- | 98,1 | 83,9 | 98,3 |
| 49 | 98,0 | 98,3 | 97,6 | --- | --- |
| 56 | 97,8 | --- | 95,5 | 84,1 | 97,6 |
| 59 | --- | --- | --- | 83,6 | --- |
| 63 | --- | --- | 95,9 | 83,4 | --- |
| 70 | 96,5 | 98,6 | 94,0 | 83,3 | 97,2 |
| 77 | --- | --- | 94,3 | 80,9 | --- |
| 84 | --- | 97,3 | --- | --- | 96,9 |
| 87 | --- | 97,8 | --- | --- | --- |
| 105 | 95,5 | 96,9 | 87,3 | 77,1 | 95,8 |
| 112 | 94,3 | 96,3 | 88,4 | --- | 95,7 |
| 126 | 95,0 | 94,3 | 84,5 | 72,8 | 95,4 |

Tabla LXXX: Porcentaje de principio activo inalterado en los diferentes comprimidos mantenidos a 100°C.

| TIEMPO (DIAS) | COMPRIMIDOS | | | | |
|------------------|-------------|--------|-------|------|-------|
| | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| 0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 7 | 100,4 | 100,8 | 100,6 | 99,7 | 101,3 |
| 14 | 99,6 | 99,2 | 101,8 | 98,1 | 99,3 |
| 21 | 99,4 | 99,0 | 99,1 | --- | 100,0 |
| 35 | 98,8 | 100,6 | 101,2 | 97,6 | 99,2 |
| 49 | 100,3 | 100,5 | 100,0 | --- | 100,2 |
| 56 | 97,6 | 100,0 | --- | 97,1 | 99,1 |
| 63 | 98,1 | 100,3 | 98,6 | 97,7 | 98,3 |
| 77 | 99,3 | 98,0 | 99,0 | 94,9 | --- |
| 91 | 97,9 | 98,6 | 97,7 | 94,8 | --- |
| 105 | 97,9 | 98,2 | 97,6 | 93,8 | 98,2 |
| 116 | 98,9 | 97,3 | --- | 89,5 | --- |
| 126 | 98,3 | 97,4 | 97,9 | 96,9 | 98,1 |
| 133 | 97,6 | --- | --- | --- | 97,6 |
| 169 | --- | 96,9 | --- | --- | --- |
| 175 | --- | --- | --- | 90,1 | 96,8 |
| 231 | 96,1 | 95,6 | 94,5 | 86,5 | 95,6 |
| 315 | 96,0 | 95,1 | 93,1 | 84,5 | 95,0 |

Tabla LXXXI: Porcentaje de principio activo inalterado en los diferentes comprimidos mantenidos a 80°C.

ESTABILIDAD

| TIEMPO (DIAS) | COMPRIMIDOS | | | | |
|------------------|-------------|--------|--------|--------|--------|
| | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| 0 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| 14 | 99,99 | 99,99 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| 28 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 99,99 | 100,05 |
| 42 | 100,05 | 99,99 | 99,99 | 100,00 | 99,99 |
| 63 | 99,99 | 99,98 | 99,99 | 99,97 | 99,98 |
| 70 | 99,97 | 99,95 | 99,97 | 99,90 | 99,98 |
| 91 | ----- | 99,94 | 99,98 | 99,94 | ----- |
| 112 | 99,96 | 99,93 | ----- | ----- | 99,97 |
| 126 | 99,95 | 99,94 | 99,95 | 99,92 | ----- |
| 154 | 99,95 | 99,93 | ----- | 99,92 | 99,94 |
| 163 | 99,96 | 99,94 | 99,96 | ----- | 99,95 |
| 316 | 99,92 | 99,89 | ----- | 99,90 | ----- |
| 467 | 99,86 | 99,83 | 99,90 | 99,85 | 99,87 |
| 560 | 99,80 | 99,78 | 99,84 | 98,97 | 99,82 |

Tabla LXXXII: Porcentaje de principio activo inalterado en los diferentes comprimidos mantenidos a 60°C.

| TIEMPO (DIAS) | COMPRIMIDOS | | | | |
|------------------|-------------|--------|-------|-------|-------|
| | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| 0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 35 | 99,5 | 99,4 | 100,2 | 99,6 | 101,1 |
| 70 | 99,9 | 100,3 | 99,3 | 100,2 | 100,5 |
| 105 | 99,1 | 99,8 | 101,7 | 99,6 | 99,8 |
| 126 | 100,5 | 100,3 | 99,8 | 99,4 | 100,9 |
| 189 | 100,2 | 100,8 | 101,6 | 98,9 | 100,5 |
| 273 | 99,3 | 99,2 | 100,0 | 101,2 | 99,3 |
| 435 | 99,2 | 99,9 | 101,1 | 97,4 | 100,2 |
| 582 | 101,0 | 100,6 | 100,8 | 99,8 | 99,7 |

Tabla LXXXIII: Porcentaje de principio activo inalterado en los diferentes comprimidos mantenidos a 40°C.

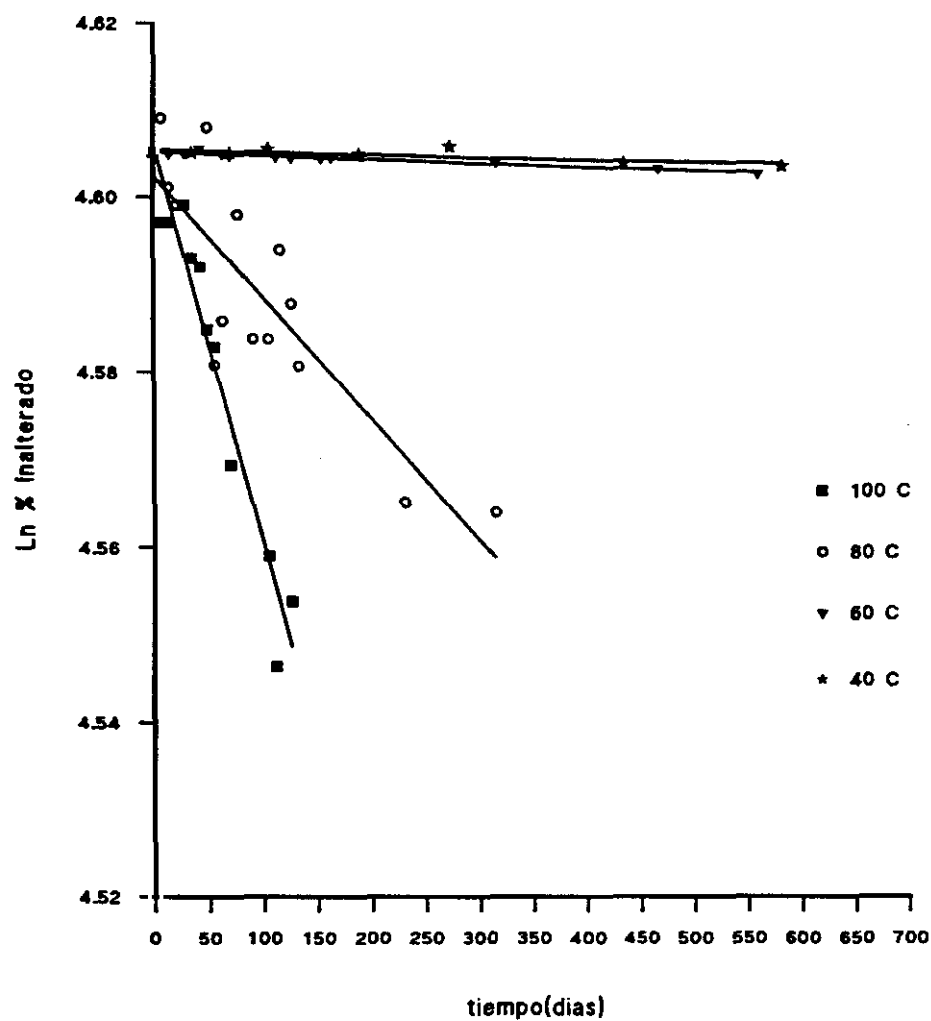


Figura 22: Cinética de degradación del lobuprofeno en los comprimidos tipo DC-1.

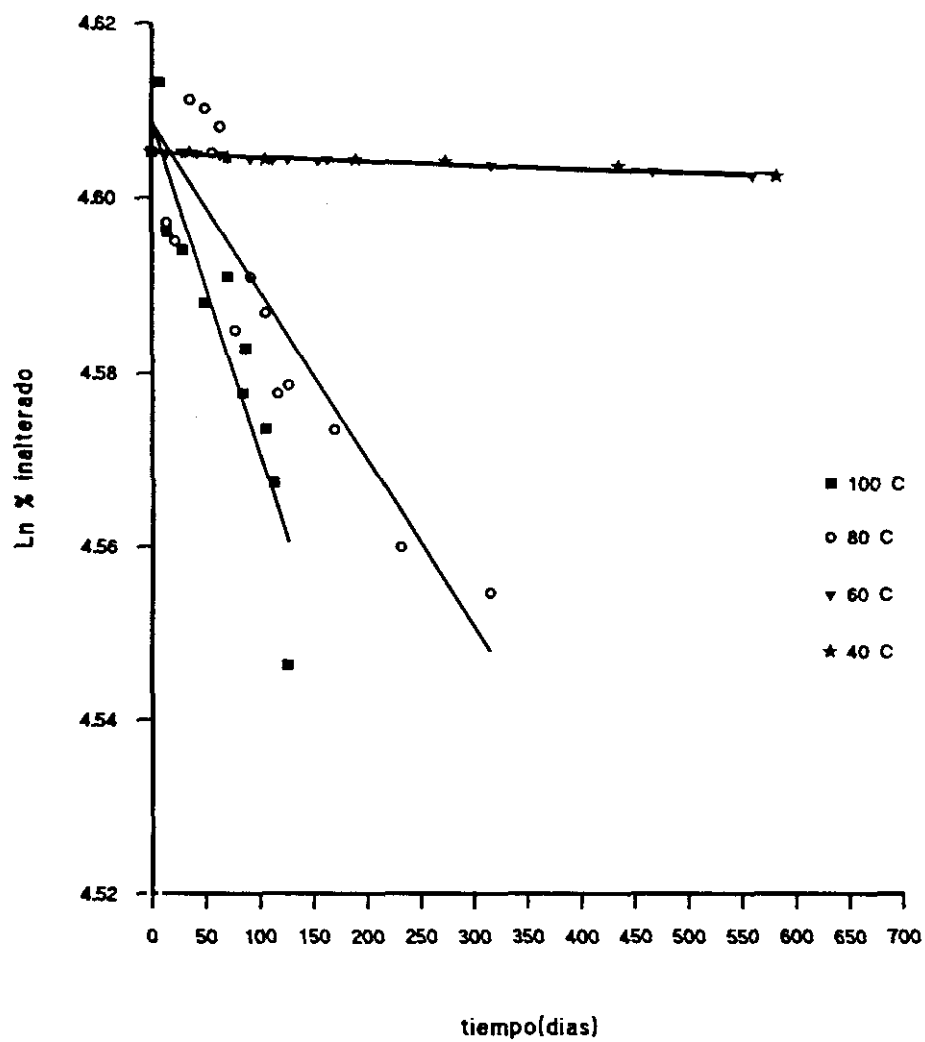


Figura 23: Cinética de degradación del lobuprofeno en los comprimidos tipo DC-1-R.

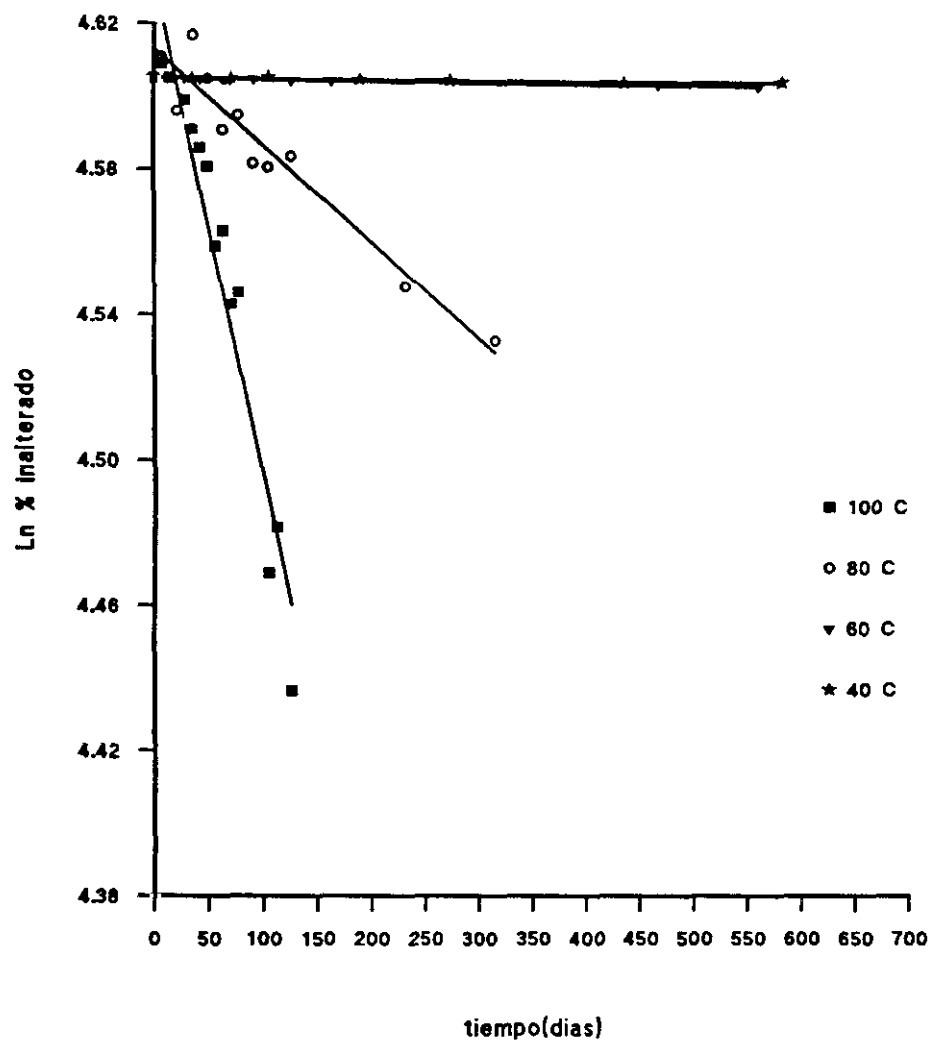


Figura 24: Cinética de degradación del lóprofeno en los comprimidos tipo DC-2.

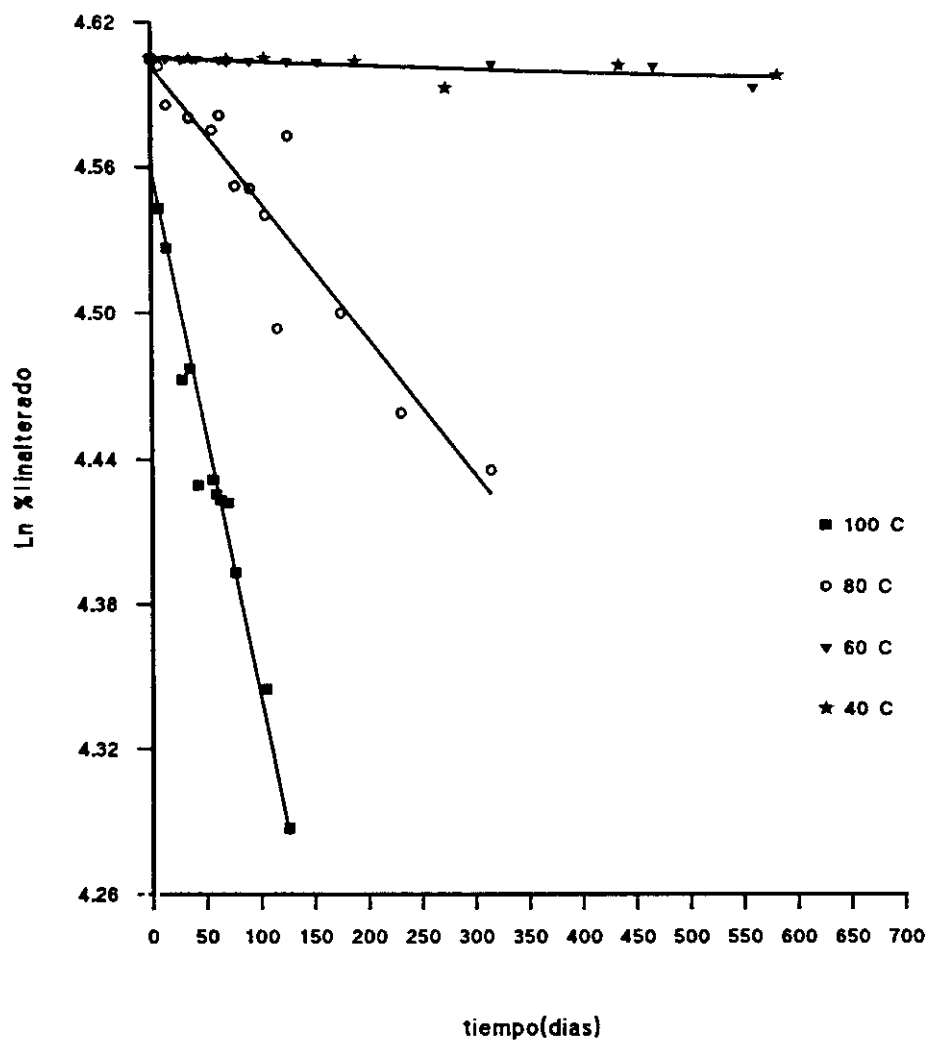


Figura 25: Cinética de degradación del lobuprofeno en los comprimidos tipo VH-5.

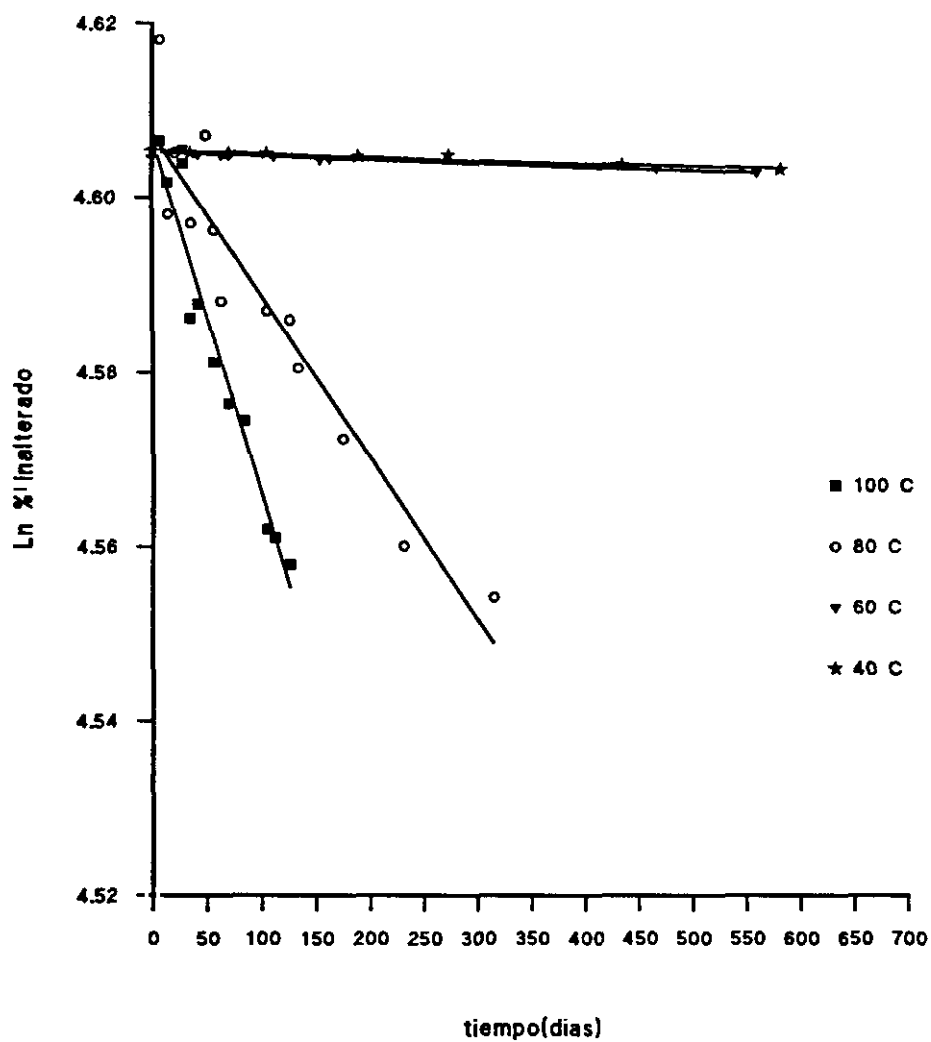


Figura 26: Cinética de degradación del lobuprofeno en los comprimidos tipo CD-1.

| PARAMETROS | COMPRIMIDOS | | | | |
|---------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| r (p=0.95) | -0,9725 S | -0,9231 S | -0,9609 S | -0,9711 S | -0,9784 S |
| a | 4,6062 | 4,6081 | 4,6315 | 4,5592 | 4,6069 |
| ⁻¹ b(dias) | -4,53.10 ⁻⁴ | -3,77.10 ⁻⁴ | -1,36.10 ⁻³ | -2,17.10 ⁻³ | -4,09.10 ⁻⁴ |
| S | 4,73.10 ⁻³ | 7,42.10 ⁻³ | 1,59.10 ⁻² | 2,07.10 ⁻² | 3,73.10 ⁻³ |
| Sa | 2,27.10 ⁻³ | 3,94.10 ⁻³ | 7,61.10 ⁻³ | 1,02.10 ⁻² | 1,83.10 ⁻³ |
| Sb | 3,40.10 ⁻⁵ | 5,22.10 ⁻⁵ | 1,13.10 ⁻⁴ | 1,61.10 ⁻⁴ | 2,63.10 ⁻⁵ |
| Co | 100,10 | 100,33 | 102,67 | 95.51 | 100,17 |
| SCo | 0,2281 | 0,3952 | 0,7809 | 0,9773 | 0,1839 |
| F | 1686 p<0,01 | 574 p<0,01 | 1941 p<0,01 | 2104 p<0,01 | 3847 p<0,01 |
| $\ln A_t = \ln A_o + Kt$ $y = a + bx$ | | | | | |

Tabla LXXXIV: Parámetros de la ecuación cinética de orden uno para los diferentes comprimidos almacenados a 100°C.

| PARAMETROS | COMPRIMIDOS | | | | |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| r (p=0.95) | -0,8573 S | -0,9093 S | -0,9528 S | -0,9418 S | -0,9503 S |
| a | 4,6026 | 4,6085 | 4,6130 | 4,6023 | 4,6073 |
| b(días) ⁻¹ | -1,38.10 ⁻⁴ | -1,92.10 ⁻⁴ | -2,63.10 ⁻⁴ | -5,58.10 ⁻⁴ | -1,85.10 ⁻⁴ |
| S | 7,33.10 ⁻³ | 7,81.10 ⁻³ | 8,20.10 ⁻³ | 1,85.10 ⁻² | 5,82.10 ⁻³ |
| Sa | 2,72.10 ⁻³ | 2,92.10 ⁻³ | 3,18.10 ⁻³ | 7,64.10 ⁻³ | 2,26.10 ⁻³ |
| Sb | 2,24.10 ⁻⁵ | 2,36.10 ⁻⁵ | 2,55.10 ⁻⁵ | 5,75.10 ⁻⁵ | 1,73.10 ⁻⁵ |
| Co | 99,74 | 100,34 | 100,79 | 99,71 | 100,22 |
| SCo | 0,2718 | 0,2932 | 0,3209 | 0,7617 | 0,2269 |
| F | 740 p<0,01 | 1067 p<0,01 | 1306 p<0,01 | 1215 p<0,01 | 1523 p<0,01 |
| $\ln \frac{A}{t} = \ln A_0 + Kt$ $y = a + bx$ | | | | | |

Tabla LXXXV: Parámetros de la ecuación cinética de orden uno para los diferentes comprimidos almacenados a 80°C.

| PARAMETROS | COMPRIMIDOS | | | | |
|---------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| r (p=0.95) | -0,9586 S | -0,9794 S | -0,9716 S | -0,7781 S | -0,9585 S |
| a | 4,6052 | 4,6051 | 4,6052 | 4,6058 | 4,6052 |
| ⁻¹ b(días) | -3,46.10 ⁻⁶ | -3,68.10 ⁻⁶ | -2,63.10 ⁻⁶ | -1,20.10 ⁻⁵ | -3,28.10 ⁻⁶ |
| S | 6,73.10 ⁻⁴ | 1,06.10 ⁻³ | 9,94.10 ⁻⁴ | 1,95.10 ⁻³ | 8,61.10 ⁻⁴ |
| Sa | 2,58.10 ⁻⁴ | 3,91.10 ⁻⁴ | 3,88.10 ⁻⁴ | 7,60.10 ⁻⁴ | 3,41.10 ⁻⁴ |
| Sb | 1,09.10 ⁻⁶ | 1,71.10 ⁻⁶ | 1,67.10 ⁻⁶ | 3,16.10 ⁻⁶ | 1,45.10 ⁻⁶ |
| Co | 100,01 | 99,99 | 100,00 | 100,06 | 100,01 |
| SCo | 0,0258 | 0,0391 | 0,0388 | 0,0761 | 0,0341 |
| F | 103,61 p<0,01 | 282,26 p<0,01 | 72,758 p<0,01 | 14,793 p<0,01 | 101,63 p<0,01 |
| $\ln A_t = \ln A_0 + Kt$ $y = a + bx$ | | | | | |

Tabla LXXXVI: Parámetros de la ecuación cinética de orden uno para los diferentes comprimidos almacenados a 60°C.

| PARAME- TROS | COMPRIMIDOS | | | | |
|---------------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| r (p=0.95) | -0,6201 NS | -0,9224 S | -0,6760 NS | -0,8681 S | -0,9178 S |
| a | ---- | 4,6051 | ---- | 4,6059 | 4,6054 |
| ⁻¹ b(dias) | ---- | -3,37.10 ⁻⁶ | ---- | -8,10.10 ⁻⁶ | -2,52.10 ⁻⁶ |
| S | 4,44.10 ⁻⁴ | 8,80.10 ⁻⁴ | 1,10.10 ⁻³ | 1,27.10 ⁻³ | 6,86.10 ⁻⁴ |
| Sa | ---- | 4,61.10 ⁻⁴ | ---- | 6,69.10 ⁻⁴ | 3,59.10 ⁻⁴ |
| Sb | ---- | 1,61.10 ⁻⁶ | ---- | 2,33.10 ⁻⁶ | 1,25.10 ⁻⁶ |
| Co | ---- | 99,99 | ---- | 100,07 | 100,02 |
| SCo | ---- | 0,0461 | ---- | 0,0669 | 0,0359 |
| F | ---- | 48,939 p<0,01 | ---- | 18,416 p<0,01 | 31,408 p<0,01 |
| $\ln A_t = \ln A_o + Kt$ $y = a + bx$ | | | | | |

Tabla LXXXVII: Parámetros de la ecuación cinética de orden uno para los diferentes comprimidos almacenados a 40°C.

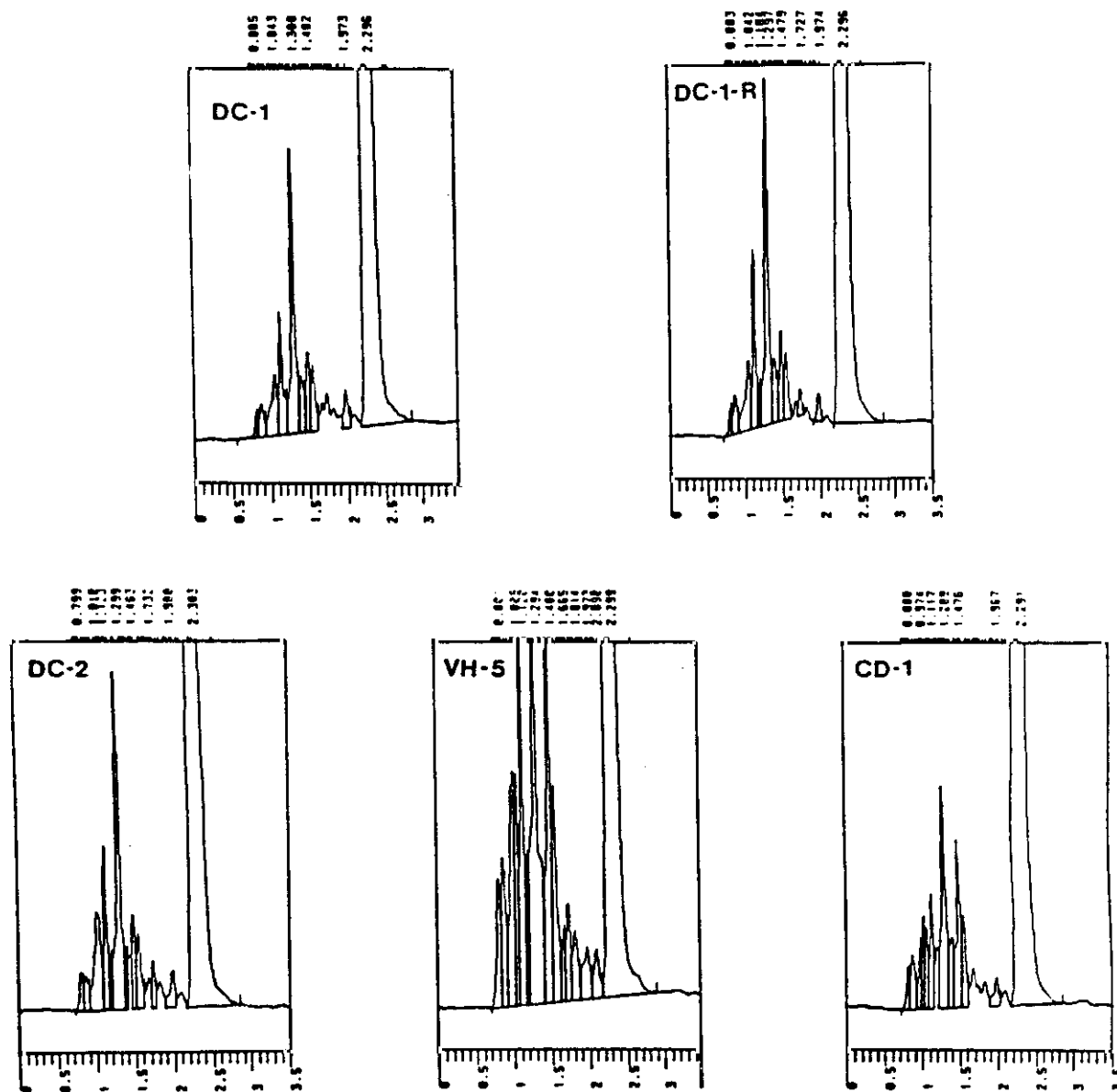


Figura 27: Cromatogramas de los diferentes tipos de comprimidos mantenidos 126 días a 100°C.

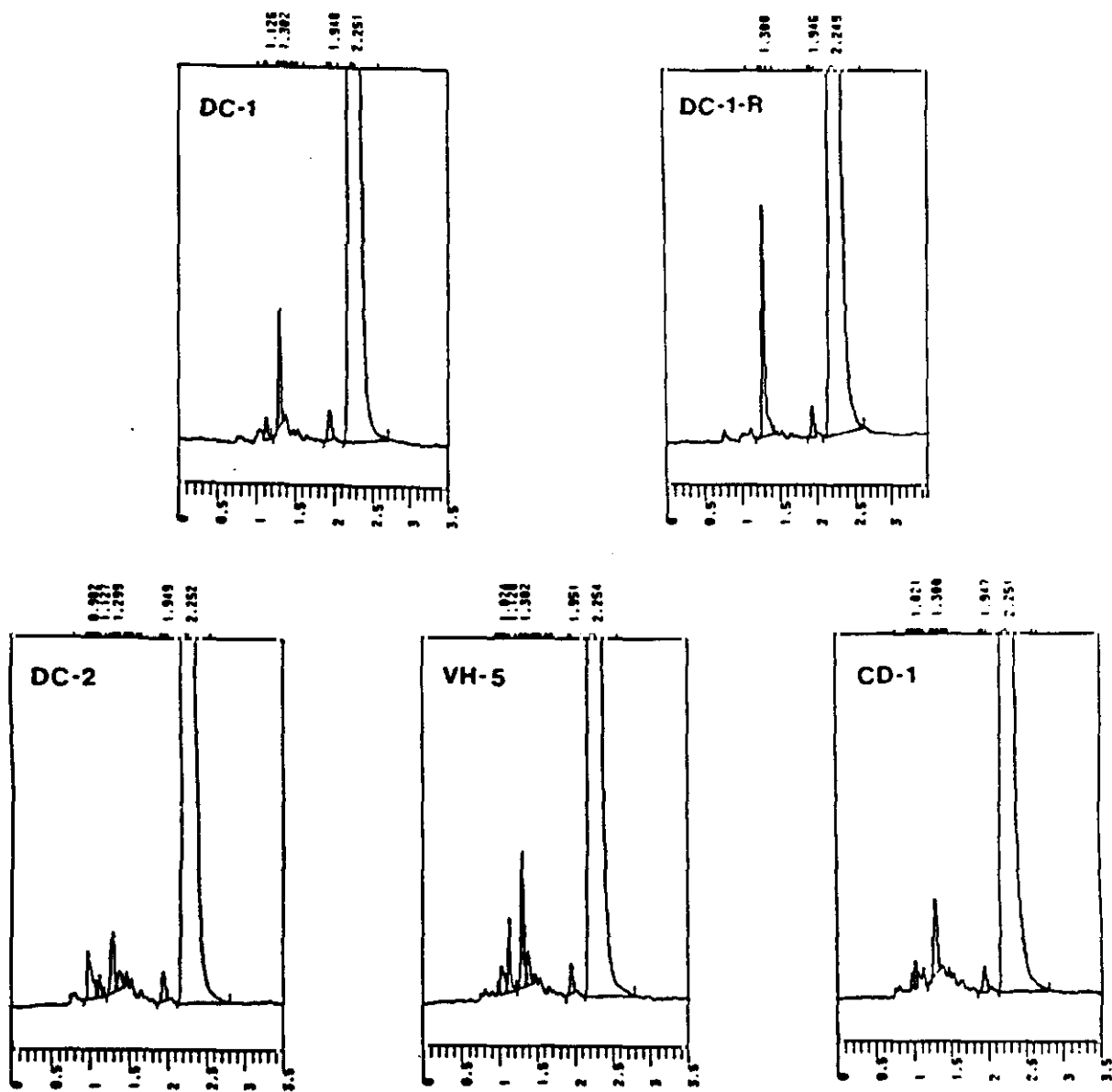


Figura 28: Cromatogramas de los diferentes tipos de comprimidos mantenidos 315 días a 80°C.

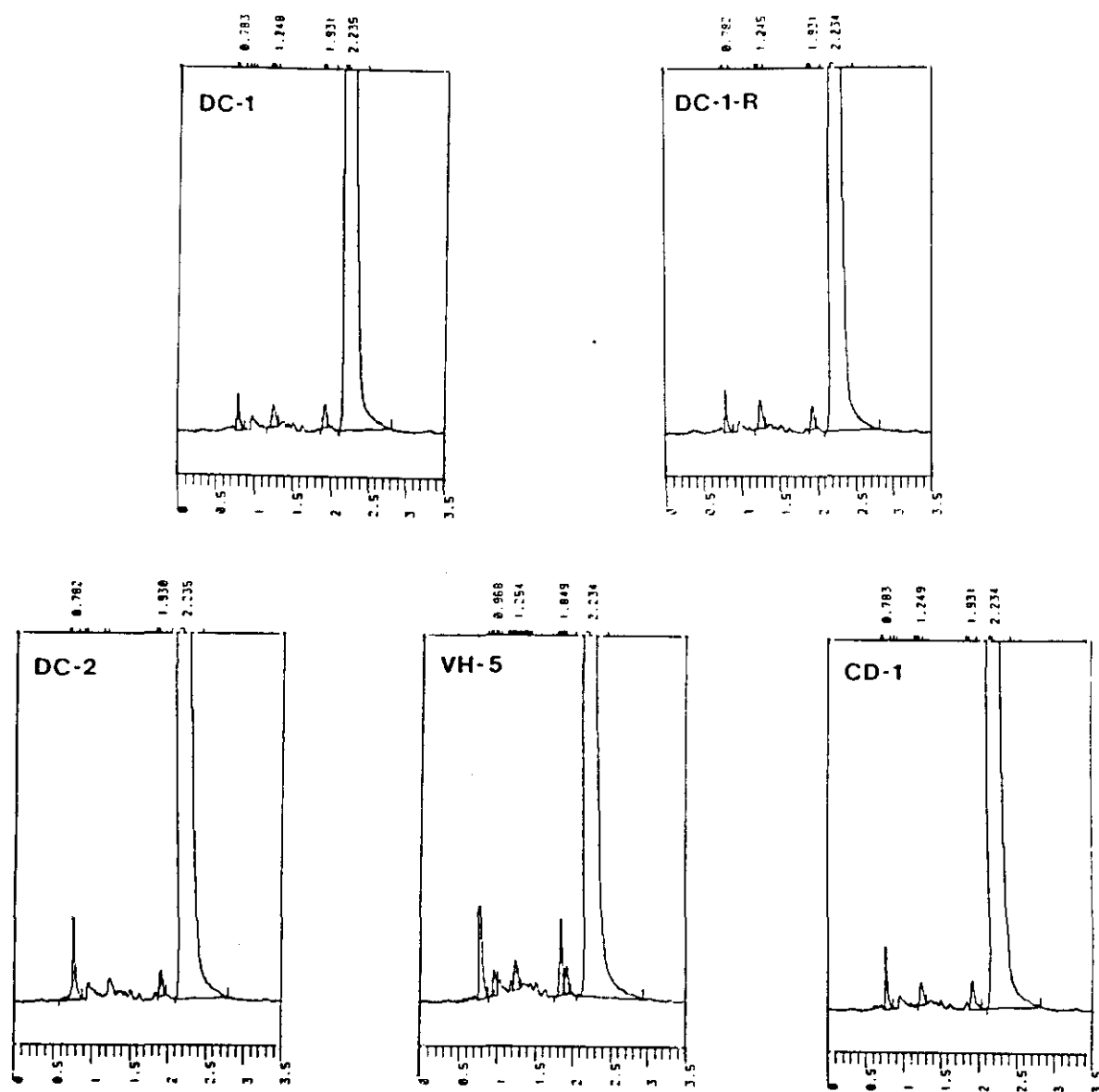


Figura 29: Cromatogramas de los diferentes tipos de comprimidos mantenidos 560 días a 60°C.

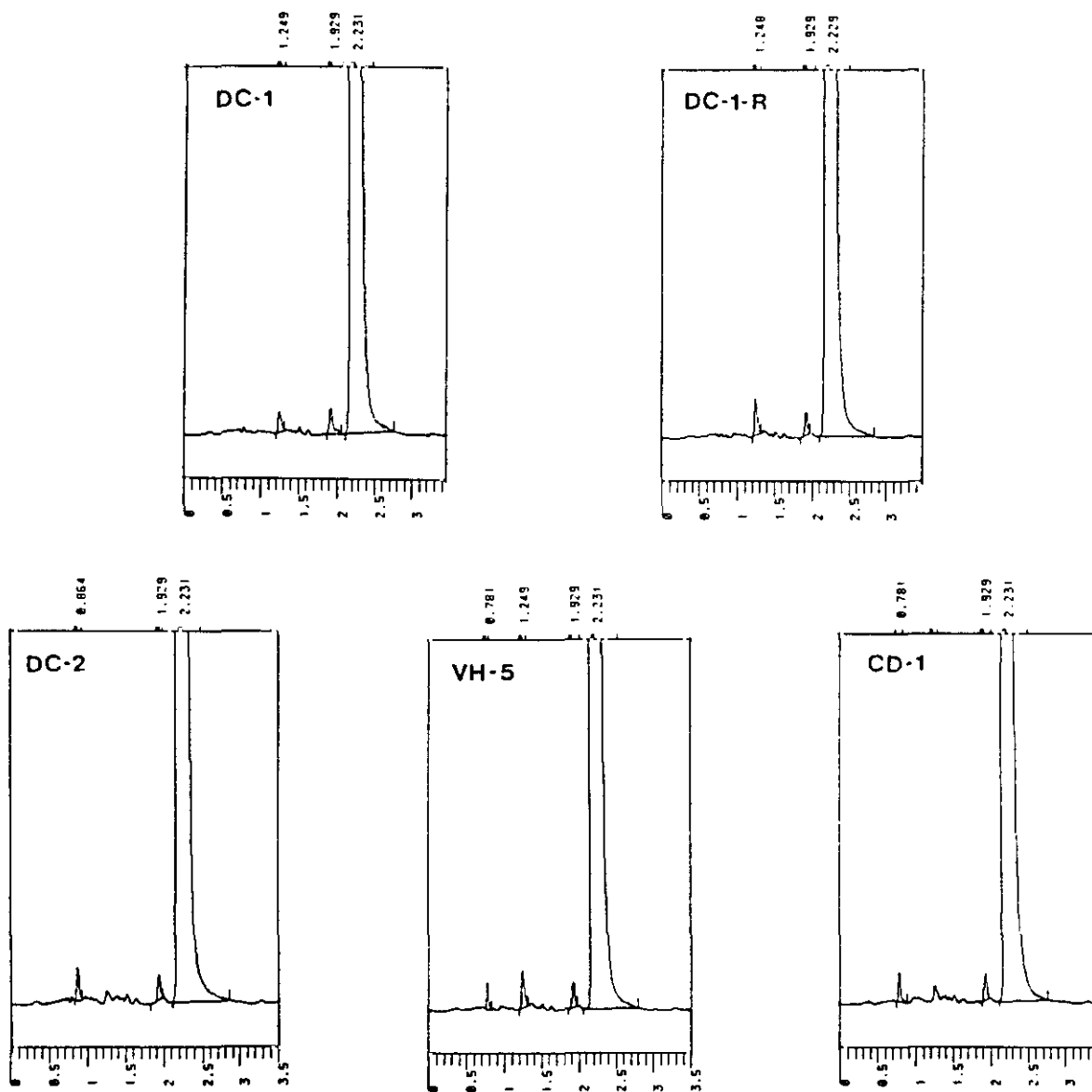


Figura 30: Cromatogramas de los diferentes tipos de comprimidos mantenidos 582 días a 40°C.

| C O M P R I M I D O S D C - 1 | | | | |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Temperatura (°C) | 40 | 60 | 80 | 100 |
| $1/T (^{\circ}10^{-3})$ | 3,1746 | 2,9850 | 2,8168 | 2,6666 |
| $(^{\circ}K)^{-1}$ | | | | |
| K (días) | ----- | $3,46 \cdot 10^{-6}$ | $1,38 \cdot 10^{-4}$ | $4,53 \cdot 10^{-4}$ |
| PARAMETROS ECUACION ARRHENIUS | | | | |
| r | 0,9500 | | | |
| a | 24,8194 | | | |
| b | -12109 | | | |
| Sa | 1,2478 | | | |
| Sb | 458,62 | | | |
| A (días) ⁻¹ | $6,01 \cdot 10^{10}$ | | | |
| E (cal/mol) | 24062 | | | |
| S(A) | $7,50 \cdot 10^{10}$ | | | |
| S(E) | 911,27 | | | |
| F (0,05 > p > 0,01) | 7,53 | | | |
| K25 (días) ⁻¹ | $0,14 \cdot 10^{-6}$ | | | |
| t ₉₀ | > 5 años | | | |

Tabla LXXXVIII: Parámetros de la ecuación de Arrhenius de los comprimidos tipo DC-1.

| C O M P R I M I D O S D C - 1 - R | | | | |
|--------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| TEMPERATURA (°C) | 40 | 60 | 80 | 100 |
| $1/T (^{\circ}10^{-3})$ | 3,1746 | 2,9850 | 2,8168 | 2,6666 |
| $(^{\circ}K)^{-1}$ | | | | |
| $K (dias)^{-1}$ | $3,37.10^{-6}$ | $3,68.10^{-6}$ | $1,92.10^{-4}$ | $3,77.10^{-4}$ |
| PARAMETROS ECUACION ARRHENIUS | | | | |
| r | 0,8900 | | | |
| a | 16,3153 | | | |
| b | -8922 | | | |
| Sa | 1,5955 | | | |
| Sb | 571,76 | | | |
| A (dias ⁻¹) | $1,22.10^7$ | | | |
| E (cal/mol) | 17729 | | | |
| S(A) | $1,94.10^7$ | | | |
| S(E) | 1136,09 | | | |
| F (0,05 > p > 0,01) | 5,14 | | | |
| K25 | $0,12.10^{-5}$ | | | |
| t ₉₀ | > 5 años | | | |

Tabla LXXXIX: Parámetros de la ecuación de Arrhenius de los comprimidos tipo DC-1-R.

| COMPRIMIDOS CD - 2 | | | | |
|---|--------|----------------|----------------|----------------------|
| TEMPERATURA (°C) | 40 | 60 | 80 | 100 |
| $1/T (*10^{-3})$ | 3,1746 | 2,9850 | 2,8168 | 2,6666 ⁻⁴ |
| $(^{\circ}K)^{-1}$ | | | | |
| $K (días)^{-1}$ | ----- | $2,63.10^{-6}$ | $2,63.10^{-4}$ | $1,36.10^{-3}$ |
| <p>Según el ANOVA de la regresión, la relación entre las variables no es significativa ($p = 0,2$)</p> | | | | |

Tabla XC: Parámetros de la ecuación de Arrhenius de los comprimidos tipo DC-2.

| C O M P R I M I D O S V H - 5 | | | | |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| TEMPERATURA (°C) | 40 | 60 | 80 | 100 |
| $1/T (*10^{-3})$ | 3,1746 | 2,9850 | 2,8168 | 2,6666 |
| (°K) | | | | |
| $K (dias^{-1})$ | $8,10 \cdot 10^{-6}$ | $1,20 \cdot 10^{-5}$ | $5,58 \cdot 10^{-4}$ | $2,17 \cdot 10^{-3}$ |
| PARAMETROS ECUACION ARRHENIUS | | | | |
| r | 0,9664 | | | |
| a | 25,3677 | | | |
| b | -11724 | | | |
| Sa | 0,7009 | | | |
| Sb | 253,43 | | | |
| A (dias ⁻¹) | $1,04 \cdot 10^{11}$ | | | |
| E (cal/mol) | 23296 | | | |
| S(A) | $7,29 \cdot 10^{10}$ | | | |
| S(E) | 503,57 | | | |
| F (0,05 > p > 0,01) | 8,63 | | | |
| K25 | $0,87 \cdot 10^{-6}$ | | | |
| t ₉₀ | > 5 años | | | |

Tabla XCI: Parámetros de la ecuación de Arrhenius de los comprimidos tipo VH-5.

| C O M P R I M I D O S C D - 1 | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| TEMPERATURA (°C) | 40 | 60 | 80 | 100 |
| $1/T$ ($\times 10^{-3}$) | 3,1746 | 2,9850 | 2,8168 | 2,6666 |
| (°K) | | | | |
| K (dias) | $2,52 \cdot 10^{-6}$ | $3,28 \cdot 10^{-6}$ | $1,85 \cdot 10^{-4}$ | $4,09 \cdot 10^{-4}$ |
| PARAMETROS ECUACION ARRHENIUS | | | | |
| r | 0,8558 | | | |
| a | 11,6144 | | | |
| b | -7222 | | | |
| Sa | 1,0867 | | | |
| Sb | 397,57 | | | |
| A (dias) | $1,10 \cdot 10^6$ | | | |
| E (cal/mol) | 14351 | | | |
| S(A) | 120286 | | | |
| S(E) | 798,98 | | | |
| F (0,05 > p > 0,01) | 5,58 | | | |
| K25 | $3,31 \cdot 10^{-6}$ | | | |
| t 90 | > 5 años | | | |

Tabla XCII: Parámetros de la ecuación de Arrhenius de los comprimidos tipo CD-1.

| C O M P R I M I D O S | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|-------|----------------------|----------------------|
| PARAME- TROS | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| k_{25}^{-1} (días ⁻¹) | $0,14 \cdot 10^{-6}$ | $1,20 \cdot 10^{-6}$ | ----- | $0,87 \cdot 10^{-6}$ | $3,31 \cdot 10^{-6}$ |
| t_{90} | > 5 años | > 5 años | ----- | > 5 años | > 5 años |

Tabla CXIII: Resumen de los parámetros de degradación extrapolados a 25°C para los diferentes tipos de comprimidos.

Inestabilidad física

1.- Dimensiones y aspecto. Las dimensiones de los diferentes tipos de comprimidos a 40, 60, 80 y 100°C se mantienen constantes a lo largo del ensayo como cabía esperar.

En cuanto al aspecto a 40 y 60°C los comprimidos DC-1 y CD-1 toman una ligera tonalidad parda, más acusada en DC-2 y VH-5. A 80°C estas tonalidades se intensifican en general y a 100°C todos los comprimidos presentan color marrón. Los comprimidos recubiertos DC-1-R a 40 y 60°C se mantienen con el mismo aspecto que a temperatura ambiente, no pierden su color azul celeste, pero a 80 y 100°C sufren oscurecimiento y agrietamiento de la película.

2.- Peso medio y Humedad. A los tiempos máximos de envejecimiento (582 días a 40°C, 560 días a 60°C, 315 días a 80°C y 126 días a 100°C) se observa una ligera disminución en el peso medio de los comprimidos, que lógicamente es más acusada al aumentar la temperatura, ya que esta variación en el peso medio se correlaciona con la pérdida de humedad. En todos los casos, en los comprimidos tipo VH-5 , con un contenido inicial de humedad mayor, es donde ambas modificaciones se manifiestan más intensamente

El análisis de la varianza en el ensayo de peso medio se realiza en los cinco tipos de comprimidos almacenados a 40 y 60°C. A 40°C las diferencias de peso solamente resultan estadísticamente significativas para los comprimidos VH-5; a 60°C lo son además para DC-1 y DC-1-R.

Para los tipos de comprimidos cuya variación de peso no es significativa a 60°C, se realiza el análisis de la varianza a 80°C, obteniéndose diferencias no significativas para DC-2 y significativas para CD-1. A 100°C se realiza el ensayo únicamente para DC-2 observándose diferencias significativas.

Los valores iniciales y finales, tanto de peso medio como de humedad para los cinco tipos de comprimidos se recogen en las tablas XCIV - XCVII.

3.- Tiempo de disgregación. A todas las temperaturas, los diferentes tipos de comprimidos van aumentando el tiempo de disgregación con el tiempo de envejecimiento.

A 40°C únicamente los comprimidos VH-5 después de los 582 días tenían un tiempo de disgregación menor de 30 minutos (12 minutos). Los comprimidos DC-1 y DC-1-R van aumentando paulatinamente hasta los 140 días en que ya superan el valor de 30 minutos. Para los DC-2 y CD-1 esto ocurre a los 273

días. La representación gráfica de tiempo de disgregación frente al tiempo de almacenamiento a 40°C se observa en la figura 31 y en la tabla XCIV se encuentran el valor numérico a tiempo cero y final.

A 60°C durante 224 días, todos los tipos de comprimidos llegan a superar los 30 minutos, pero como pasa a 40°C, los VH-5 son los que lo hacen más tarde, a los 163 días. El resto de los comprimidos lo hacen entre 14 y 42 días. La representación gráfica y los valores numéricos se encuentran en la figura 32 y en la tabla XCV respectivamente.

Todos los comprimidos mantenidos a 80°C, a los 49 días de haber comenzado el ensayo ya superan el valor límite. Mientras que a 100°C ocurre a los 7 días salvo para VH-5 que lo hace a los 28 días.

4.- Características mecánicas.

4.1.- Resistencia a la fractura. A 40°C , durante el tiempo que duró el ensayo (582 días), la resistencia a la fractura se mantiene practicamente constante puesto que las diferencias encontradas no son estadisticamente significativas.

Igual ocurre a 60°C con los comprimidos DC-1, DC-1-R y

CD-1, y a 80°C con los comprimidos DC-1 y DC-1-R.

A 100°C durante los 126 días que duró el ensayo, la resistencia a la fractura disminuye bruscamente; esta disminución se manifiesta ya tras la primera semana de almacenamiento.

La representación gráfica de la resistencia a la fractura frente al tiempo de almacenamiento para cada temperatura se recogen en las gráficas 33 - 36 y los valores obtenidos al inicio y finalización del ensayo en las tablas XCIV - XCVII.

4.2.- Friabilidad La friabilidad se mantiene constante a 40 y 60°C durante todo el ensayo para los cinco tipos de comprimidos.

A 80°C hay una aparente disminución en la friabilidad en los comprimidos CD-1 y en todos los casos a 100°C; este hecho, sorprendente si se tiene en cuenta la disminución en la dureza, puede atribuirse a la captación de agua durante el tiempo que los comprimidos permanecen en el friabilómetro.

En los comprimidos DC-1-R no se realiza este ensayo.

5.- **Velocidad de disolución.** Los parámetros Q_{max} , t_0 y K , a tiempo cero, para los cinco tipos diferentes de comprimidos se recogen en la tabla XCVIII.

Los comprimidos almacenados a 40°C mantienen el $Q_{max}(f)$ semejante al Q_{max} , pero únicamente ceden este $Q_{max}(f)$ antes del tiempo límite del ensayo, los tipos DC-2 y VH-5, haciéndolo en 24 horas y 60 minutos respectivamente. En DC-2 ya se aprecia una disminución en el valor de la constante de velocidad de disolución con respecto a tiempo cero, mientras que se mantiene en VH-5. Los tipos de comprimidos restantes, DC-1, DC-1-R y CD-1 a las 24 horas únicamente ceden entre el 50 y 67 % del $Q_{max}(f)$. En cuanto al tiempo de latencia, aumenta en todos los tipos aunque levemente en VH-5 (tabla XCIX).

A 60 y 80°C el único tipo de comprimidos capaz de disolver el 100% de $Q_{max}(f)$ es VH-5 aunque retrasándose el t_{max} a 8 horas en las dos temperaturas, disminuyendo paulatinamente el valor de K y aumentando el de t_0 .

El resto de los comprimidos siguen un comportamiento similar, disolviéndose, a las 24 horas, aproximadamente un 20% de $Q_{max}(f)$. DC-2, sin embargo, sobrepasa el 50% de la máxima cantidad a ceder, en este tiempo.

Los tiempos de latencia que se mantienen a los 60°C,

sufren un aumento muy considerable a 80°C.

En las tablas C y CI quedan recogidos los parámetros de velocidad de disolución para 60 y 80°C respectivamente.

En cuanto al ensayo de velocidad de disolución de los comprimidos mantenidos a 100°C, en ninguno de los casos se llega a ceder el $Q_{max}(f)$, igualándose su comportamiento. Los cinco tipos, al finalizar el ensayo, no sobrepasan el 25% de $Q_{max}(f)$, siendo el porcentaje más elevado el del tipo VH-5.

Los tiempos de latencia sufren una disminución considerable respecto a los obtenidos para los comprimidos almacenados a 80°C como consecuencia, seguramente, del desmoronamiento de los mismos. Todos estos parámetros se encuentran recogidos en la tabla CII.

La representación gráfica del porcentaje de lobuprofeno disuelto en función del tiempo para los cinco tipos de comprimidos a las cuatro temperaturas de almacenamiento, se encuentran en las figuras 37 - 40.

| PARAMETROS | C O M P R I M I D O S 40°C | | | | |
|-----------------------|-------------------------------|--------|--------|---------------|--------|
| | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| PESO MEDIO (mg) | | | | | |
| t (0) | 272,9 | 280,6 | 273,3 | 364,9 | 236,0 |
| t (f) | 271,2 | 277,9 | 272,0 | 356,6 | 234,7 |
| | NS | NS | NS | S (p<0,05) | NS |
| % HUMEDAD | | | | | |
| t (0) | 0,9506 | 1,0459 | 2,2178 | 5,6377 | 1,9692 |
| t (f) | 0,7482 | 0,7091 | 1,3448 | 2,7192 | 1,0029 |
| DISGREGACION (min) | | | | | |
| t (0) | 4,5 | 6 | 1,5 | 0,5 | 1,5 |
| t (f) | > 30 | > 30 | > 30 | 12 | > 30 |
| RES. FRAC. (Kg) | | | | | |
| t (0) | 8,12 | 8,40 | 8,45 | 6,87 | 8,25 |
| t (f) | 7,37 | 7,99 | 9,17 | 7,34 | 8,75 |
| | NS | NS | NS | NS | NS |
| FRIABILIDAD (%) | | | | | |
| t (0) | 0,59 | ---- | 0,34 | 0,22 | 0,37 |
| t (f) | 0,61 | ---- | 0,35 | 0,21 | 0,35 |

Tabla XCIV: Características físicas de los comprimidos antes (t0) y después (tf) de mantenerlos durante 582 días a 40°C.

ESTABILIDAD

| PARAME- TROS | C O M P R I M I D O S 60°C | | | | |
|-----------------------|----------------------------|---------------|---------------|---------------|--------|
| | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| PESO MEDIO (mg) | | | | | |
| t (0) | 272,9 | 280,6 | 273,3 | 364,9 | 236,0 |
| t (f) | 269,9 | 278,3 | 271,0 | 349,7 | 234,2 |
| | S (p<0,05) | S (p<0,05) | NS | S (p=0,01) | NS |
| % HUMEDAD | | | | | |
| t (0) | 0,9506 | 1,0459 | 2,2178 | 5,6377 | 1,9692 |
| t (f) | 0,5839 | 0,6383 | 0,8896 | 0,6646 | 0,7442 |
| DISGREGACION (min) | | | | | |
| t (0) | 4,5 | 6 | 1,5 | 0,5 | 1,5 |
| t=224 días | > 30 | > 30 | > 30 | > 30 | > 30 |
| RES. FRAC. (Kg) | | | | | |
| t (0) | 8,12 | 8,40 | 8,45 | 6,87 | 8,25 |
| t (f) | 8,35 | 8,05 | 10,62 | 5,85 | 8,70 |
| | NS | NS | S (p<0,05) | S (p=0,01) | NS |
| FRIABILIDAD (%) | | | | | |
| t=0 | 0,59 | ---- | 0,34 | 0,22 | 0,37 |
| t=560 días | 0,77 | ---- | 0,34 | 0,33 | 0,28 |

Tabla XCV: Características físicas de los comprimidos antes (t0) y después (tf) de mantenerlos durante 560 días a 60°C.

| PARAME- TROS | C O M P R I M I D O S 80°C | | | | |
|-----------------------|-------------------------------|--------|--------|--------|---------------|
| | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| PESO MEDIO (mg) | | | | | |
| t (0) | 272,9 | 280,6 | 273,3 | 364,9 | 236,0 |
| t (f) | 270,4 | 273,2 | 272,3 | 346,8 | 233,1 |
| | | | NS | | S (P<0,05) |
| % HUMEDAD | | | | | |
| t (0) | 0,9506 | 1,0459 | 2,2178 | 5,6377 | 1,9692 |
| t (f) | 0,5222 | 0,7931 | 0,8327 | 0,7421 | 0,6642 |
| DISGREGACION (min) | | | | | |
| t (0) | 4,5 | 6 | 1,5 | 0,5 | 1,5 |
| t= 49 días | > 30 | > 30 | > 30 | > 30 | > 30 |
| RES. FRAC. (Kg) | | | | | |
| t (0) | 8,12 | 8,40 | 8,45 | 6,87 | 8,25 |
| t (f) | 7,50 | 8,37 | 5,50 | 3,70 | 4,50 |
| | NS | NS | | | |
| FRIABILIDAD (%) | | | | | |
| t (0) | 0,59 | ---- | 0,34 | 0,22 | 0,37 |
| t (f) | 0,54 | ---- | 0,28 | 0,20 | 0,12 |

Tabla XCVI: Características físicas de los comprimidos antes (to) y después (tf) de mantenerlos durante 315 días a 80°C.

| PARAMETROS | COMPRIMIDOS 100°C | | | | |
|-----------------------|-------------------|--------|---------------|--------|--------|
| | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| PESO MEDIO (mg) | | | | | |
| t (0) | 272,9 | 280,6 | 273,3 | 364,9 | 236,0 |
| t (f) | 268,3 | 267,1 | 267,0 | 348,2 | 233,2 |
| | | | S (P<0,01) | | |
| % HUMEDAD | | | | | |
| t (0) | 0,9506 | 1,0459 | 2,2178 | 5,6377 | 1,9692 |
| t (f) | 0,3243 | 0,2739 | 0,5243 | 0,3729 | 0,4239 |
| DISGREGACION (min) | | | | | |
| t (0) | 4,5 | 6 | 1,5 | 0,5 | 1,5 |
| t= 28 dias | > 30 | > 30 | > 30 | > 30 | > 30 |
| RES. FRAC. (Kg) | | | | | |
| t (0) | 8,12 | 8,40 | 8,45 | 6,87 | 8,25 |
| t (f) | 2,45 | 2 | 5,49 | 2,50 | 4,24 |
| FRIABILIDAD (%) | | | | | |
| t (0) | 0,59 | ---- | 0,34 | 0,22 | 0,37 |
| t (f) | 0,35 | ---- | 0,11 | 0,12 | 0,18 |

Tabla XCVII: Características físicas de los comprimidos antes (to) y después (tf) de mantenerlos durante 126 días a 100°C.

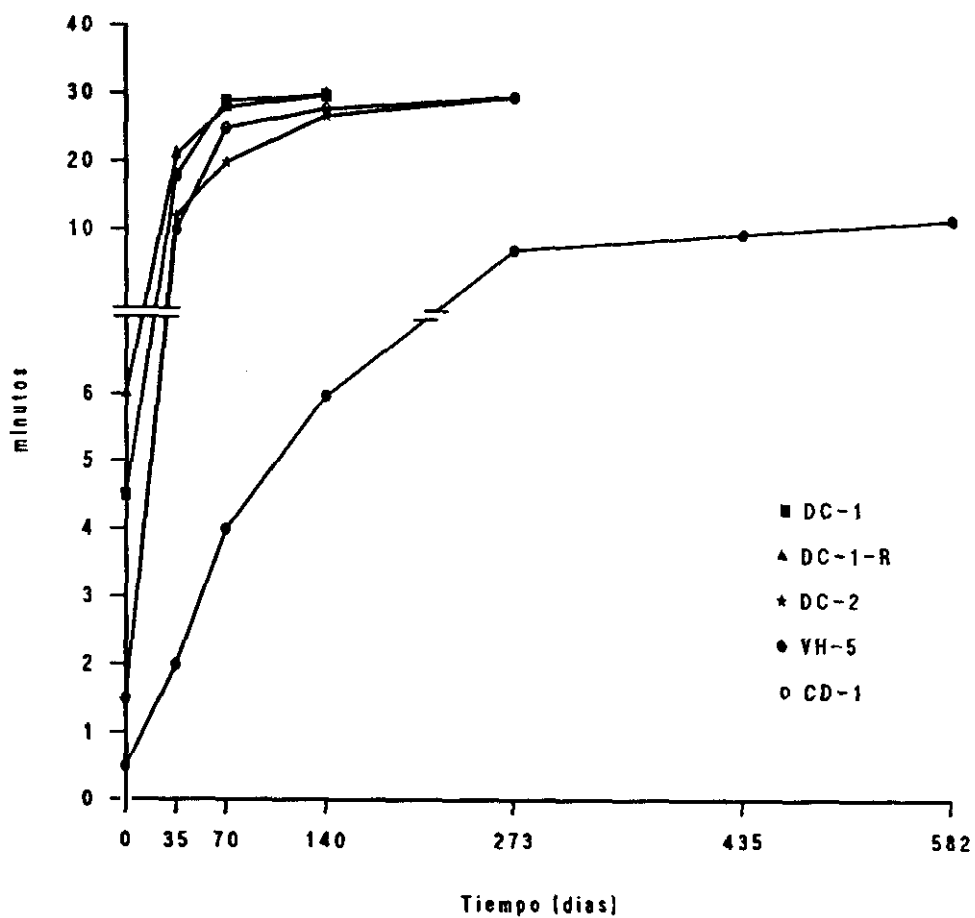


Figura 31: Tiempo de disgregación de los comprimidos en función del tiempo de almacenamiento a 40°C.

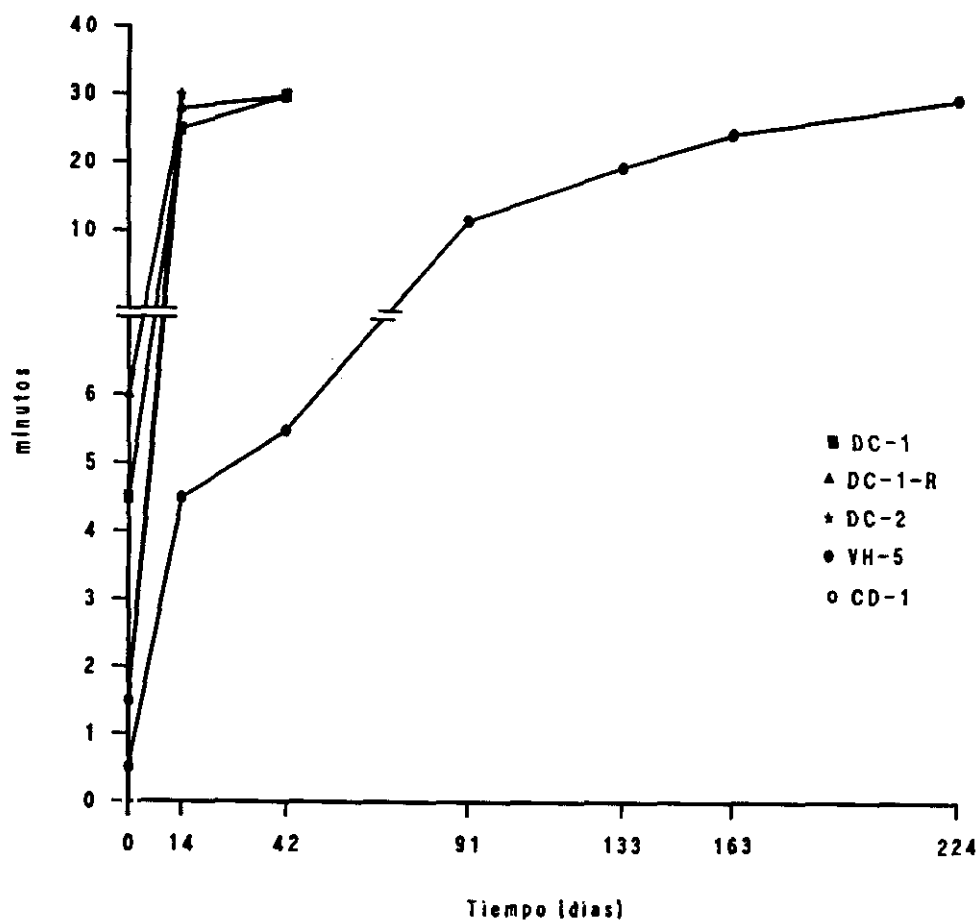


Figura 32: Tiempo de disgregación de los comprimidos en función del tiempo de almacenamiento a 60°C.

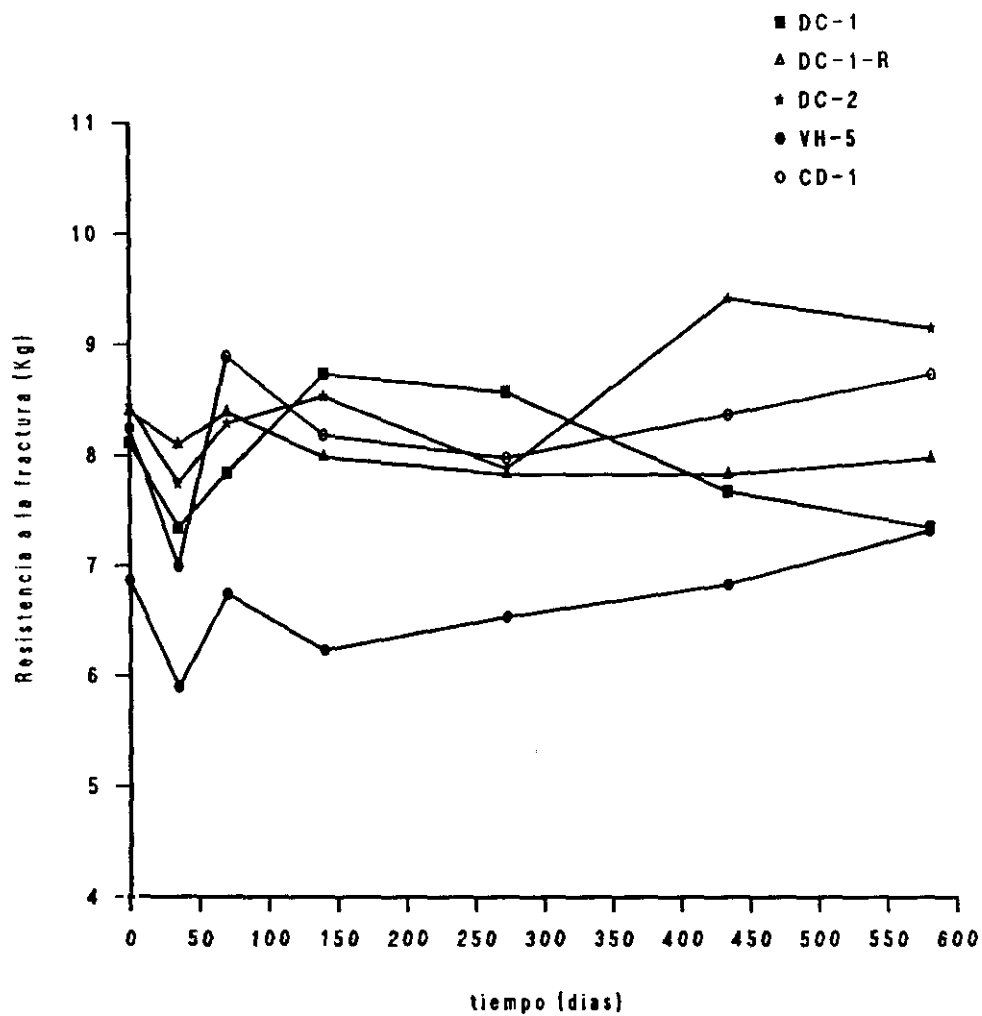


Figura 33: Resistencia a la fractura de los comprimidos en función del tiempo de almacenamiento a 40°C.

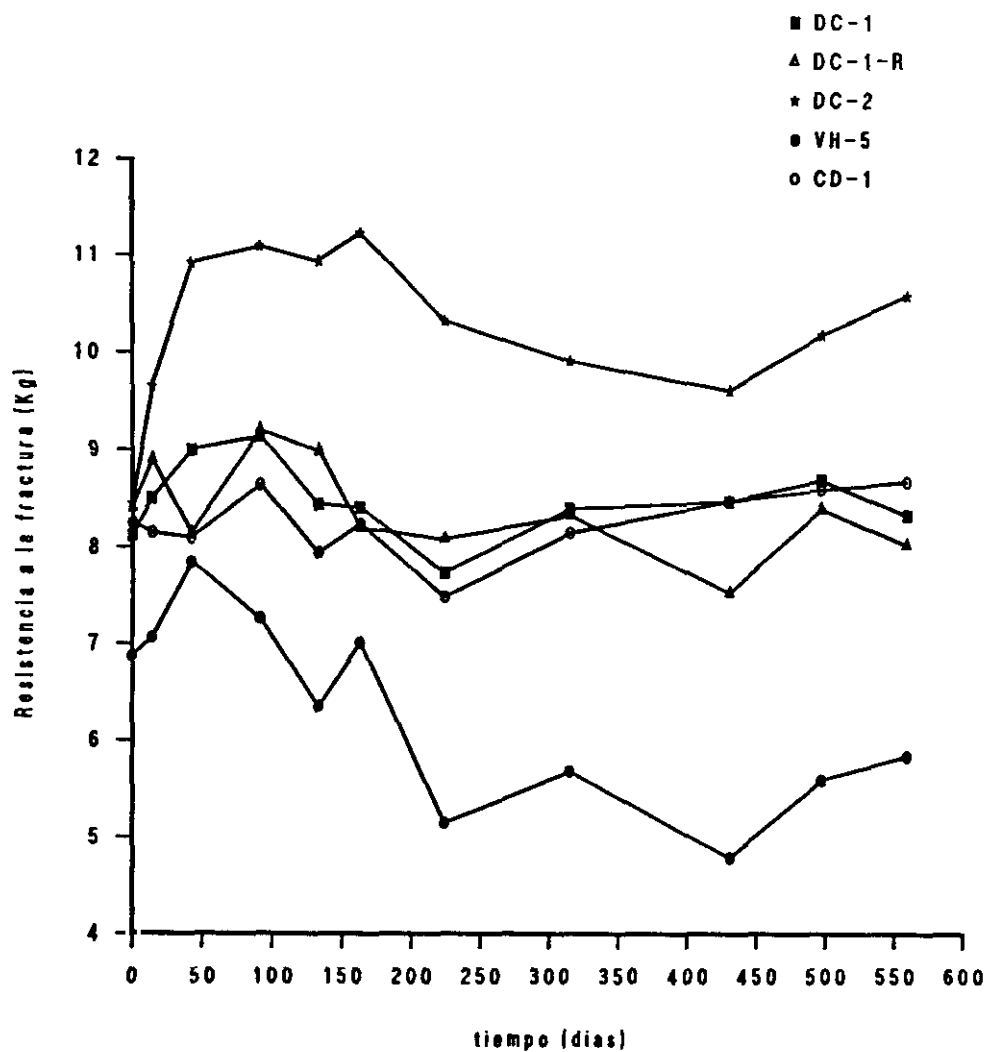


Figura 34: Resistencia a la fractura de los comprimidos en función del tiempo de almacenamiento a 60°C.

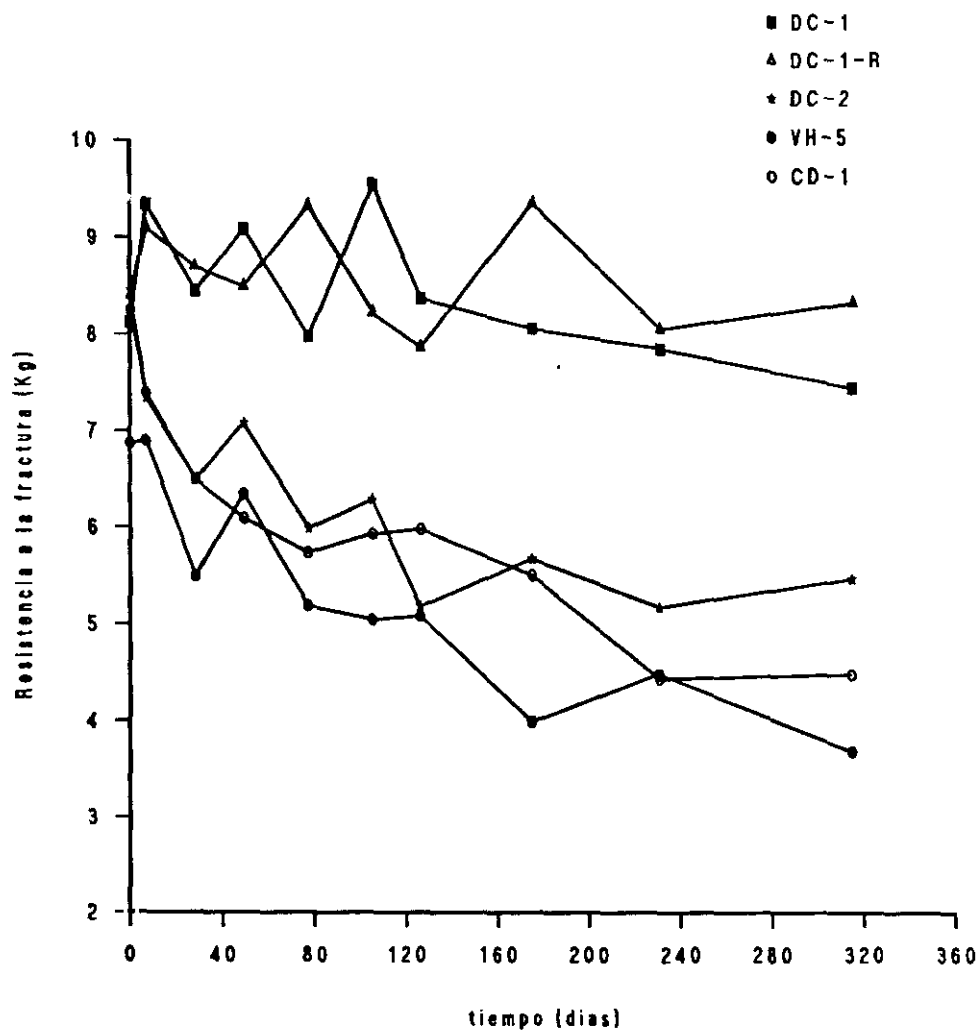


Figura 35: Resistencia a la fractura de los comprimidos en función del tiempo de almacenamiento a 80°C.

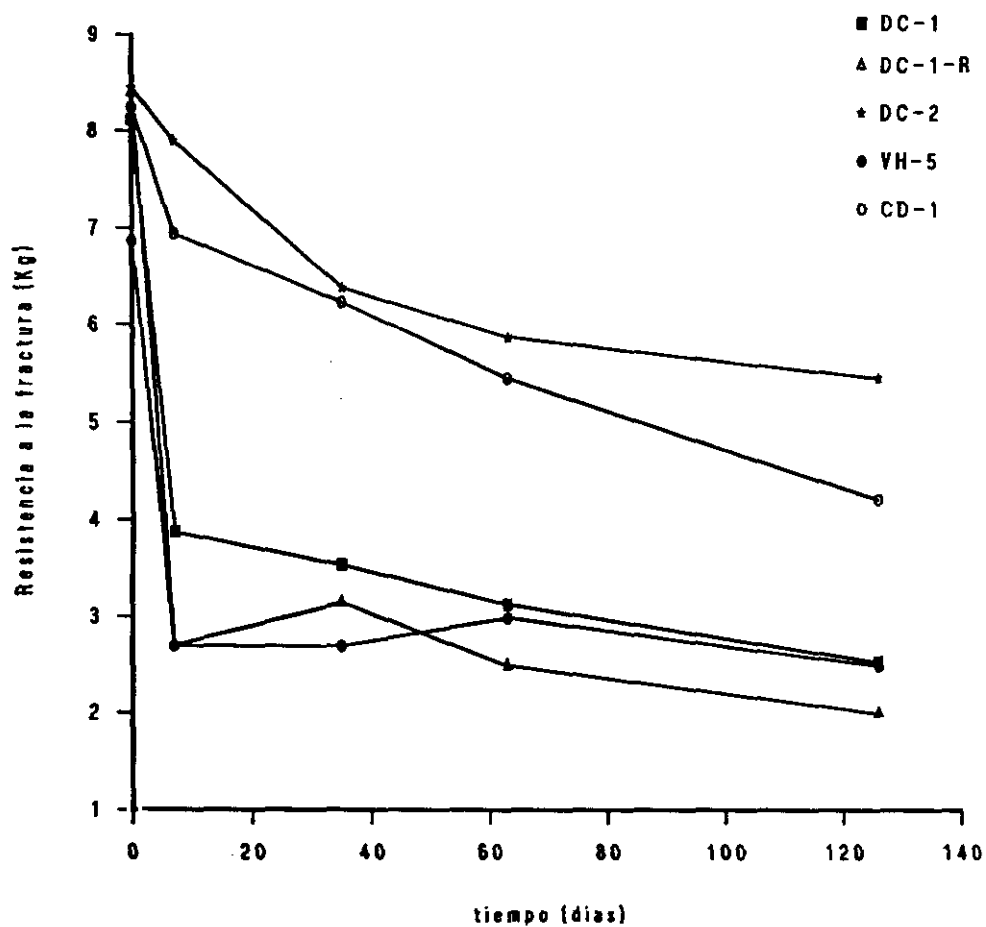


Figura 36: Resistencia a la fractura de los comprimidos en función del tiempo de almacenamiento a 100°C.

| C O M P R I M I D O S | | | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------|-----------------------|
| PARAME- TROS | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| Q _{max} (mg) | 159,51 | 150,30 | 151,72 | 161,78 | 144,71 |
| t ₀ (min) | 0,1151 | 0,1027 | 0,0223 | 0 | 4,2068 |
| t _{max} | 24 h | 24 h | 4,5 h | 25 min | 24 h |
| k ₋₁ (min ⁻¹) | 4,36.10 ⁻³ | 4,14.10 ⁻³ | 1,82.10 ⁻² | 0,1456 | 5,35.10 ⁻³ |

Tabla XCVIII: Parámetros de velocidad de disolución a tiempo cero para los diferentes tipos de comprimidos.

| C O M P R I M I D O S | | | | | |
|---|-------|--------|-----------------------|--------|-------|
| PARAME- TROS | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| Q _{max} (f) (mg) | 160,1 | 152,9 | 158,3 | 159,9 | 148,5 |
| % 8h | 22,26 | 30,19 | 48,37 | 100 | 24,74 |
| % 24h | 50,93 | 67,62 | 98,97 | ----- | 62,29 |
| t ₀ (min) | 30 | 5 | 5 | 1 | 20 |
| t _{max} | ≥ 24h | ≥ 24h | 24h | 60 min | ≥ 24h |
| K ₋₁ (min ⁻¹) | ----- | ----- | 2,23.10 ⁻³ | 0,1247 | ----- |

Tabla XCIX: Parámetros de velocidad de disolución de los comprimidos mantenidos a 40°C durante 582 días.

| C O M P R I M I D O S | | | | | |
|---|-------|--------|-------|-----------------------|-------|
| PARAME- TROS | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| Q _{max} (f) (mg) | 154,3 | 148,3 | 163,1 | 162,6 | 155,1 |
| % 8h | 6,34 | 10,25 | 23,85 | 100,81 | 9,15 |
| % 24h | 18,56 | 23,91 | 55,22 | ----- | 22,78 |
| t ₀ (min) | 30 | 10 | 5 | 5 | 30 |
| t _{max} | ≥ 24h | ≥ 24h | ≥ 24h | 8 h | ≥ 24h |
| K ⁻¹ (min ⁻¹) | ----- | ----- | ----- | 1,08.10 ⁻² | ----- |

Tabla C: Parámetros de velocidad de disolución de los comprimidos mantenidos a 60°C durante 560 días.

| C O M P R I M I D O S | | | | | |
|----------------------------------|------------|------------|------------|----------------------|------------|
| PARAME- TROS | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| $Q_{max}(f)$ (mg) | 141,9 | 138,0 | 138,5 | 128,8 | 156,7 |
| t_{8h} | 8,45 | 7,37 | 32,09 | 102,52 | 7,65 |
| t_{24h} | 25,01 | 23,13 | 59,11 | ----- | 23,36 |
| t_0 | 2,5 h | 2,5 h | 1,5 h | 10 min | 2,5 h |
| t_{max} | $\geq 24h$ | $\geq 24h$ | $\geq 24h$ | 8 h | $\geq 24h$ |
| K_{-1} (min ⁻¹) | ----- | ----- | ----- | $1,33 \cdot 10^{-2}$ | ----- |

Tabla CI: Parámetros de velocidad de disolución de los comprimidos mantenidos a 80°C durante 315 días.

| C O M P R I M I D O S | | | | | |
|------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| PARAME- TROS | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| Q _{max} (f) (mg) | 112,3 | 110,8 | 136,0 | 115,0 | 107,7 |
| % 8h | 8,87 | 8,37 | 4,62 | 20,77 | 9,23 |
| % 24h | 14,40 | 14,04 | 15,74 | 22,24 | 14,46 |
| t ₀ | 20 min | 20 min | 20 min | 20 min | 20 min |
| t _{max} | ≥ 24h | ≥ 24h | ≥ 24h | ≥ 24h | ≥ 24 h |

Tabla CII: Parámetros de velocidad de disolución de los comprimidos mantenidos a 100°C durante 126 días.

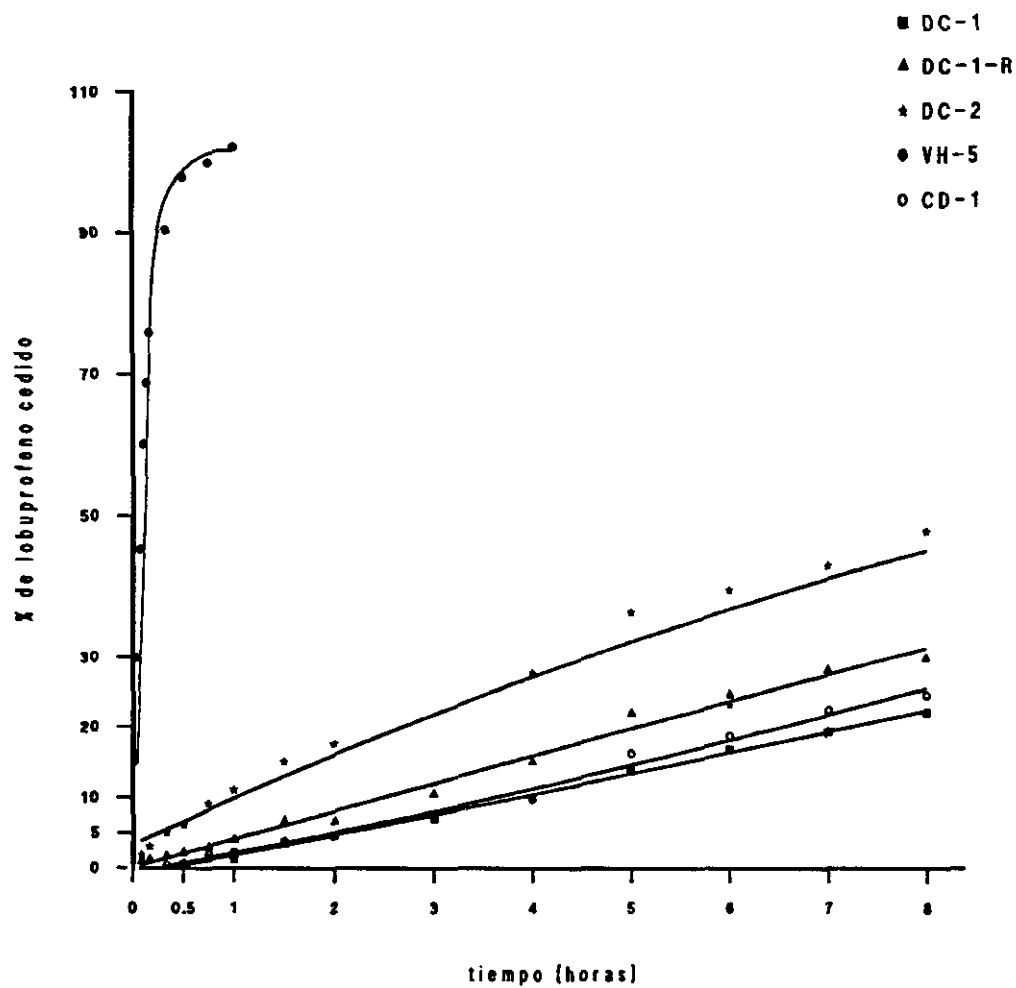


Figura 37: Porcentaje de lóprofeno disuelto en función del tiempo en los comprimidos almacenados 582 días a 40°C.

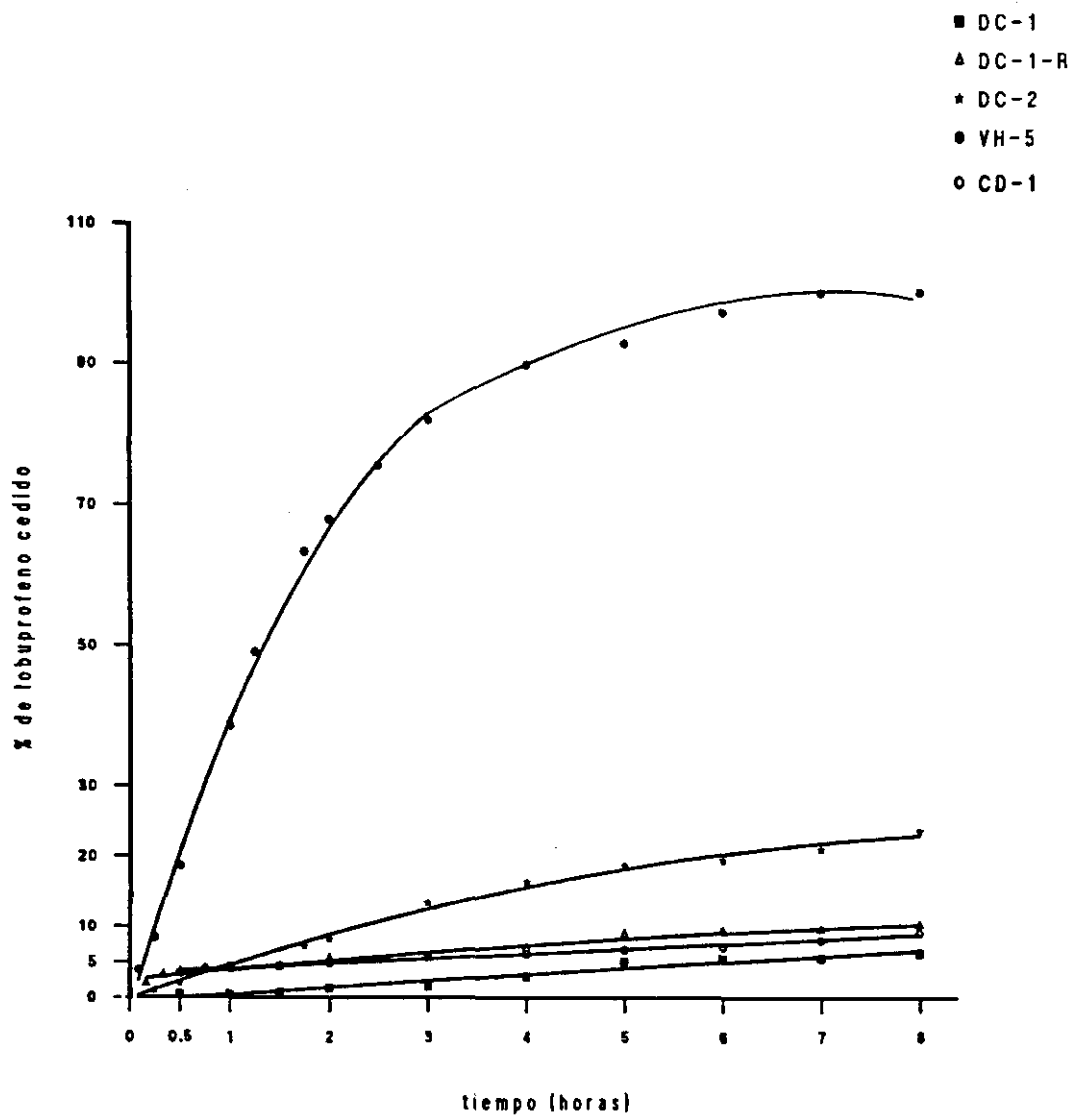


Figura 38: Porcentaje de lóprofeno disuelto en función del tiempo en los comprimidos almacenados 560 días a 60°C.

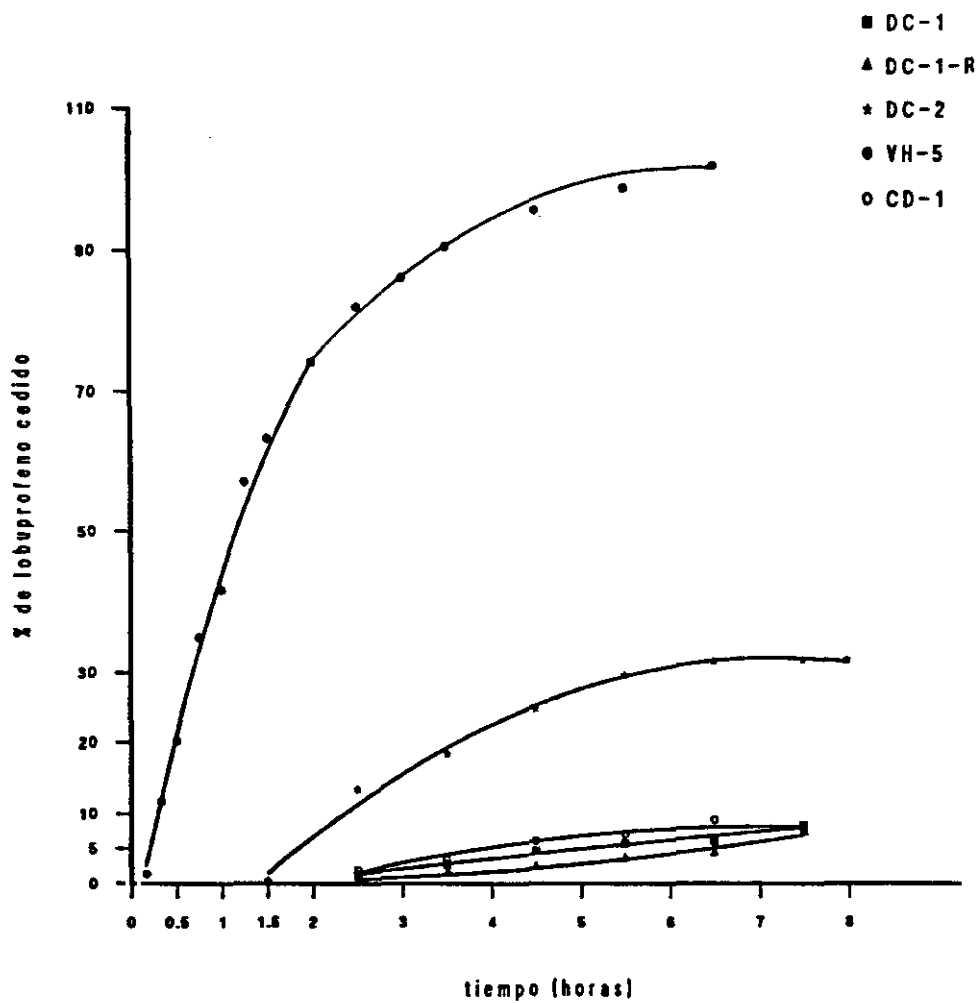


Figura 39: Porcentaje de lóprofeno disuelto en función del tiempo en los comprimidos almacenados 315 días a 80°C.

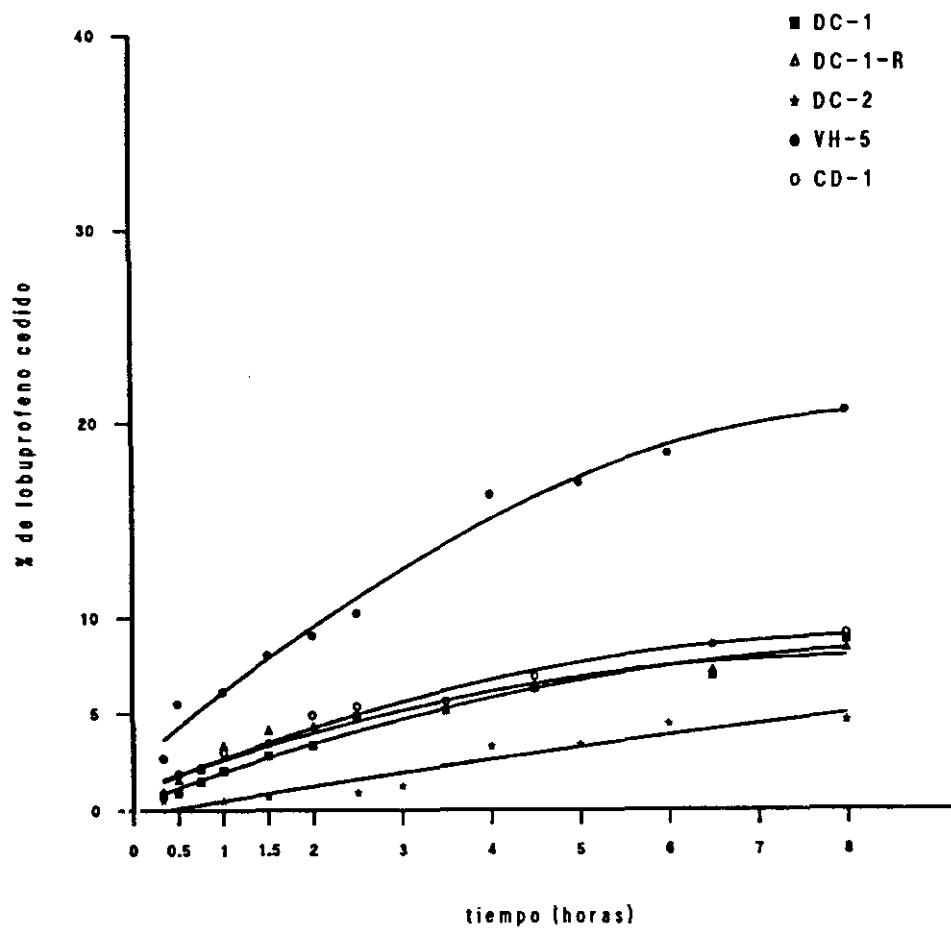


Figura 40: Porcentaje de lóprofeno disuelto en función del tiempo en los comprimidos almacenados 126 días a 100°C.

2.2.2.- Ensayo en ambiente del 80 % de HR

Inestabilidad química

En la tabla CIII se recogen los valores de % de principio activo inalterado a los diferentes tiempos de muestreo para estas condiciones. Aunque el coeficiente de correlación para orden cero y uno en todos los comprimidos son muy similares, para posteriores tratamientos se considera que la cinética de degradación se ajusta a un modelo de orden uno.

La representación gráfica del Ln del % de lobuprofeno inalterado frente al tiempo para los diferentes tipos de comprimidos, se encuentra en las figuras 41 y 42.

En la tabla CIV se recogen los parámetros de regresión y estadísticos para orden uno. Con los cinco tipos de comprimidos se obtiene un coeficiente de correlación significativo para una $p = 0,95$.

La constante de velocidad de degradación es baja en todos los casos tomando valores del orden de 10^{-6} días⁻¹.

En la figura 43, aparecen recogidos los cromatogramas obtenidos tras 245 días de almacenamiento para los diferentes

comprimidos. En todos ellos, a excepción de DC-2, se observa la aparición de dos picos secundarios cuantificables, con un tiempo de retención de 1,3 y 1,9 min, anterior al del lobuprofeno. En el tipo DC-2 aparece únicamente un pico secundario que corresponde al $TR = 1,9$ min. En ningún caso estos picos representan más de un 2 % del área total.

ESTABILIDAD

| TIEMPO (DIAS) | FORMULAS | | | | |
|------------------|----------|--------|--------|--------|--------|
| | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VE-5 | CD-1 |
| 0 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| 7 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| 14 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| 21 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| 28 | 100,00 | 100,00 | 99,98 | 100,00 | 99,98 |
| 35 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| 49 | 100,00 | 99,98 | 100,00 | 99,98 | 99,98 |
| 63 | 99,98 | 99,96 | 99,98 | 99,98 | 99,97 |
| 84 | 99,96 | 99,90 | 99,98 | 99,97 | 99,96 |
| 105 | 99,95 | 99,90 | 100,00 | 99,96 | 99,95 |
| 126 | 99,93 | 99,88 | 99,98 | 99,94 | 99,95 |
| 140 | 99,91 | 99,89 | 99,96 | 99,94 | 99,94 |
| 175 | 99,91 | 99,88 | 99,96 | 99,89 | 99,94 |
| 245 | 99,89 | 99,82 | 99,95 | 99,85 | 99,92 |

Tabla CIII: Porcentaje de principio activo inalterado en los diferentes tipos de comprimidos mantenidos a 80% HR y 20°C.

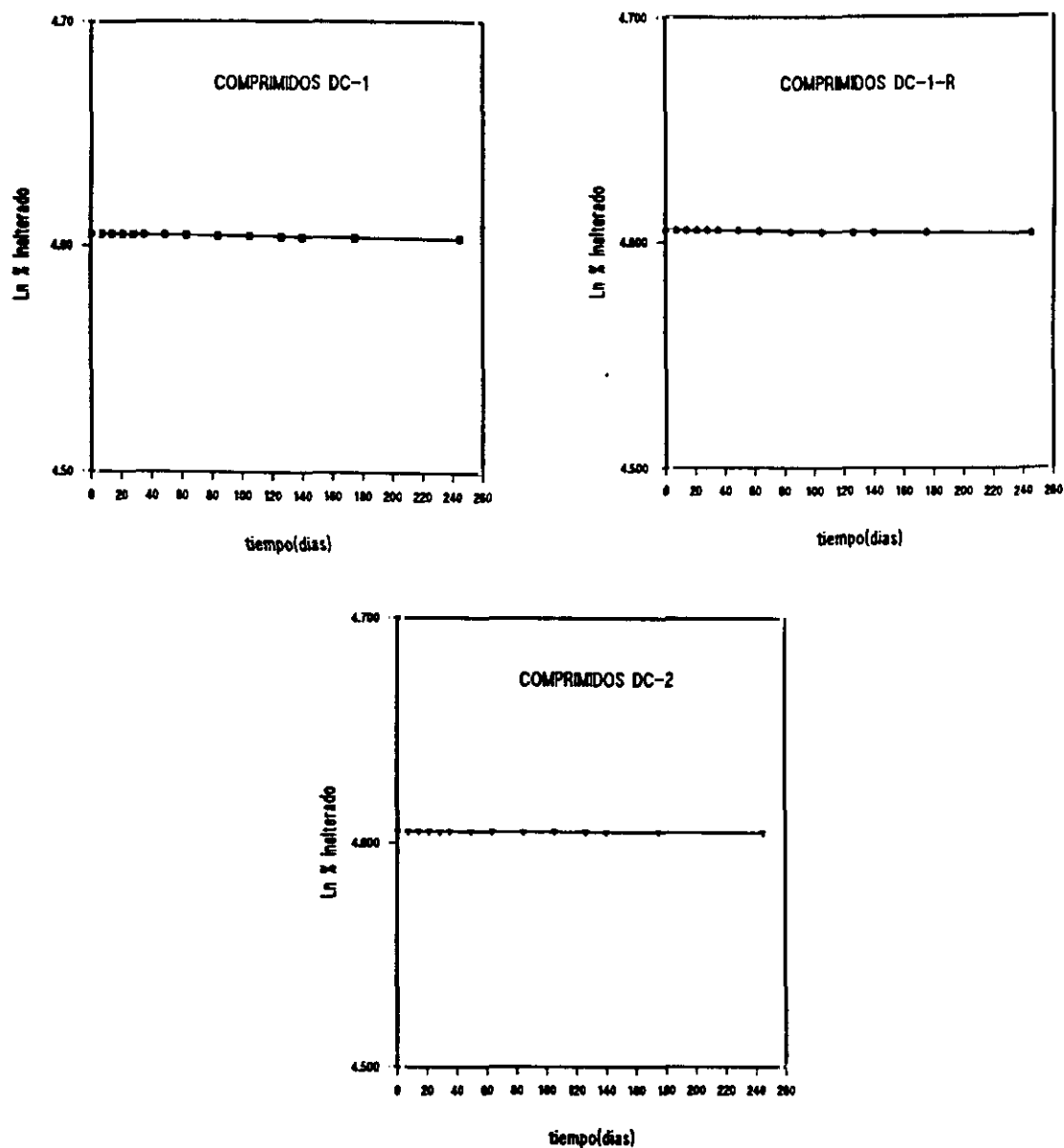


Figura 41: Cinética de degradación del lobuprofeno en los comprimidos DC-1, DC-1-R y DC-2 mantenidos en un ambiente del 80% de humedad relativa.

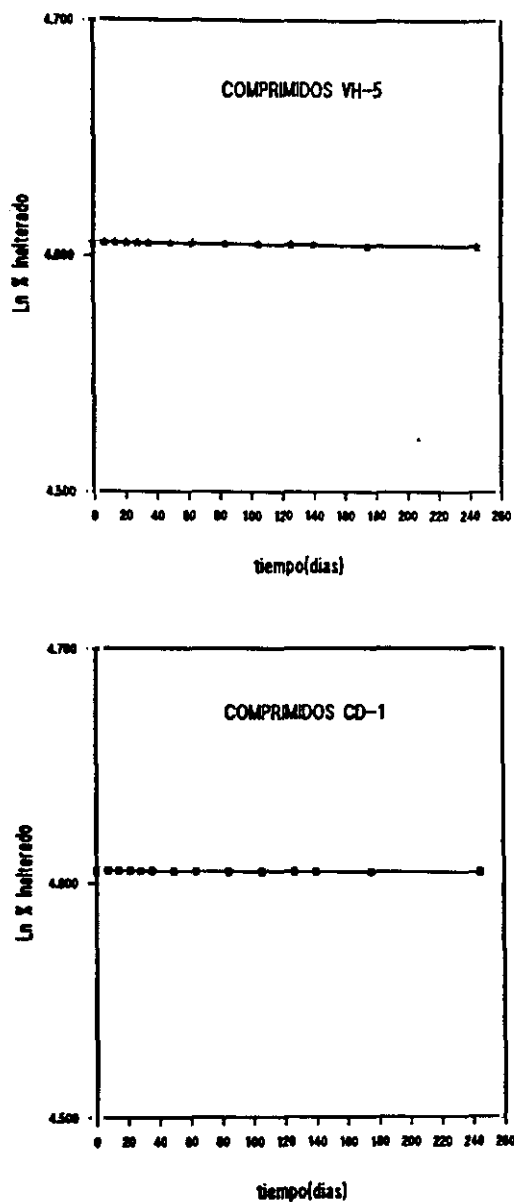


Figura 42: Cinética de degradación del lobuprofeno en los comprimidos VH-5 y CD-1 mantenidos en un ambiente del 80% de humedad relativa.

| PARAME- TROS | COMPRIMIDOS 20°C - 80% HR | | | | |
|---------------------------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| r (p=0.95) | -0,9667 S | -0,9231 S | -0,9609 S | -0,9711 S | -0,9784 S |
| a | 4,6052 | 4,6052 | 4,6052 | 4,6053 | 4,6051 |
| b(días) ⁻¹ | -5,61.10 ⁻⁶ | -8,40.10 ⁻⁶ | -2,22.10 ⁻⁶ | -6,46.10 ⁻⁶ | -3,64.10 ⁻⁶ |
| S | 8,34.10 ⁻³ | 4,03.10 ⁻³ | 5,91.10 ⁻³ | 6,44.10 ⁻³ | 6,93.10 ⁻³ |
| Sa | 3,62.10 ⁻⁴ | 3,01.10 ⁻⁴ | 3,51.10 ⁻⁴ | 1,63.10 ⁻⁴ | 3,27.10 ⁻⁴ |
| Sb | 3,51.10 ⁻⁶ | 2,92.10 ⁻⁶ | 3,40.10 ⁻⁶ | 1,57.10 ⁻⁶ | 3,16.10 ⁻⁶ |
| Co | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,01 | 99,99 |
| SCo | 3,62.10 ⁻² | 3,01.10 ⁻² | 3,51.10 ⁻² | 1,62.10 ⁻² | 3,27.10 ⁻² |
| F | 168,83 p<0,01 | 113,62 p<0,01 | 52,99 p<0,01 | 273,51 p<0,01 | 133,28 p<0,01 |
| $\ln A_t = \ln A_0 + Kt$ $y = a + bx$ | | | | | |

Tabla CIV: Parámetros de la ecuación cinética de orden uno para los diferentes comprimidos a 80% HR y 20°C.

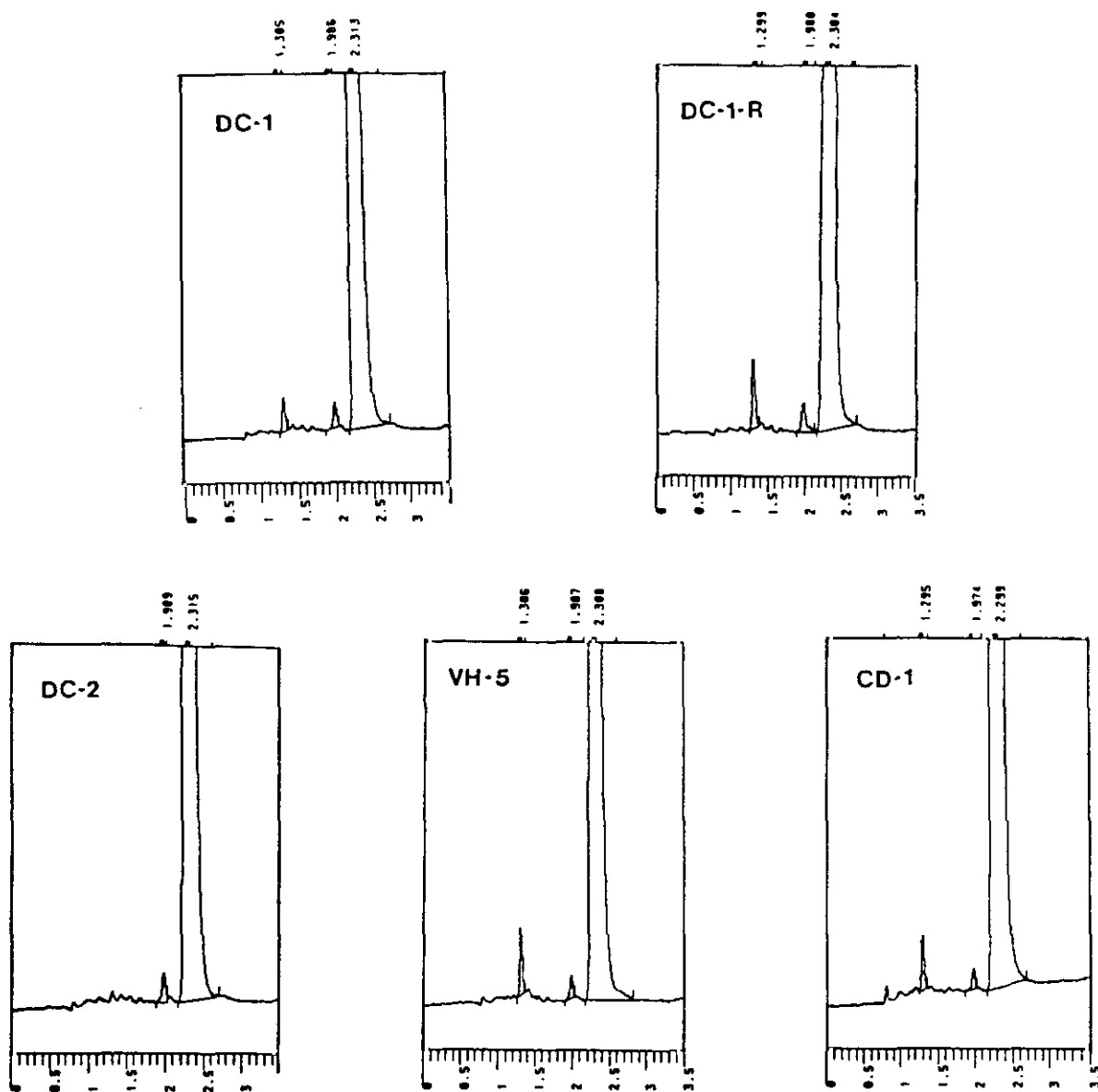


Figura 43: Cromatogramas de los cinco tipos de comprimidos mantenidos 245 días a 80% HR y 20°C.

Inestabilidad física

1.- Dimensiones y aspecto. Las dimensiones de los cinco tipos de comprimidos se mantienen constantes al finalizar el ensayo.

En cuanto al aspecto todos los comprimidos, salvo DC-1-R, toman tonalidad parda, siendo más intensa en VH-5 y DC-2. Los DC-1-R mantiene el color azul celeste del recubrimiento recientemente aplicado.

2.- Peso medio y humedad. Ambos parámetros se estabilizan a los 15 días de comenzar el ensayo. El tipo VH-5 es el que alcanza mayor porcentaje de agua y por lo tanto el que más aumenta de peso, seguidos de DC-2 y CD-1. Los tipos DC-1 y DC-1-R no sufren apenas variación de peso como lo constata las diferencias no significativas encontradas entre el valor inicial y final, en el análisis de varianza.

Tanto el valor inicial como el final para los diferentes comprimidos se recogen en la tabla CV.

3.- Tiempo de disgregación. Durante los 245 días que duró el ensayo, ningún tipo de comprimido superó el tiempo

máximo fijado para este ensayo (30 minutos), pero en todos ellos se aprecia un aumento , salvo en VH-5 que se mantiene constante en su valor inicial (Tabla CV). La evolución de este parámetro frente al tiempo de almacenamiento, se recoge en la figura 44.

4.- Características mecánicas.

4.1.- Resistencia a la fractura. Al finalizar el ensayo, todos los tipos de comprimidos han disminuido la dureza a excepción de DC-2, donde se mantiene constante como se demuestra mediante el análisis de varianza que indica que las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas. La disminución más acusada la experimentan los de tipo VH-5 que, al finalizar el ensayo, llegan prácticamente a desmoronarse al presionarlos ligeramente entre los dedos.

La representación gráfica de la resistencia a la fractura frente al tiempo para los diferentes tipos de comprimidos se encuentra en la figura 45 y los valores iniciales y finales en la tabla CV.

4.2.- Friabilidad. La friabilidad aumenta en todos los casos al finalizar el ensayo, consecuencia lógica de la disminución de dureza. El valor inicial y final para

los cinco tipos de comprimidos se encuentran en la tabla CV.

5.- Velocidad de disolución. Los comprimidos almacenados 245 días a 20°C y 80% de HR, poseen un $Q_{max}(f)$ similar a Q_{max} , ya que no existe degradación. A las 5 horas los comprimidos tipo VH-5 han cedido el 100% de $Q_{max}(f)$. El resto a las 8 horas de comenzar el ensayo han cedido alrededor de un 75 % de $Q_{max}(f)$.

Los tipos DC-1-R, DC-2 ceden el 100% de $Q_{max}(f)$ en el tiempo límite del ensayo (24 h). Los tipos DC-1 y CD-1 no llegan a ceder el 100% al tiempo límite, pero sobrepasan el 80%.

La constante de velocidad de disolución en los tres casos en que ha sido posible su cálculo, disminuye con respecto a tiempo cero (Tabla XCVIII). En cuanto al tiempo de latencia, practicamente se mantiene constante (Tabla CVI).

La representación gráfica del porcentaje de $Q_{max}(f)$ en función del tiempo para los diferentes tipos de comprimidos, se encuentra en la figura 46 y 47.

ESTABILIDAD

| PARAMETROS | COMPRIMIDOS | | | | |
|-----------------------|-------------|--------|-------------|--------|-------------|
| | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| PESO MEDIO (mg) | | | | | |
| t(0) | 272,9 | 280,6 | 273,3 | 364,9 | 236,0 |
| t(f) | 274,2 | 281,8 | 279,1 | 386,8 | 241,6 |
| | NS | NS | S p<0,05 | | S p<0,01 |
| % HUMEDAD | | | | | |
| t(0) | 0,9506 | 1,0459 | 2,2178 | 5,6377 | 1,9692 |
| t(f) | 1,4368 | 1,4745 | 4,0488 | 8,2155 | 3,7922 |
| DISGREGACION (min) | | | | | |
| t(0) | 4,5 | 6 | 1,5 | 0,5 | 1,5 |
| t(f) | 6 | 7 | 11,5 | 0,5 | 3 |
| RES. FRAC. (Kg) | | | | | |
| t(0) | 8,12 | 8,40 | 8,45 | 6,87 | 8,25 |
| t(f) | 6,62 | 6,05 | 8,10 NS | 1 | 5,15 |
| FRIABILIDAD (%) | | | | | |
| t(0) | 0,59 | ---- | 0,34 | 0,22 | 0,37 |
| t(f) | 0,68 | ---- | 0,41 | 0,45 | 0,52 |

Tabla CV: Características físicas de los distintos tipos de comprimidos antes (t₀) y después de 245 días (t_f) de almacenamiento a 80% HR.

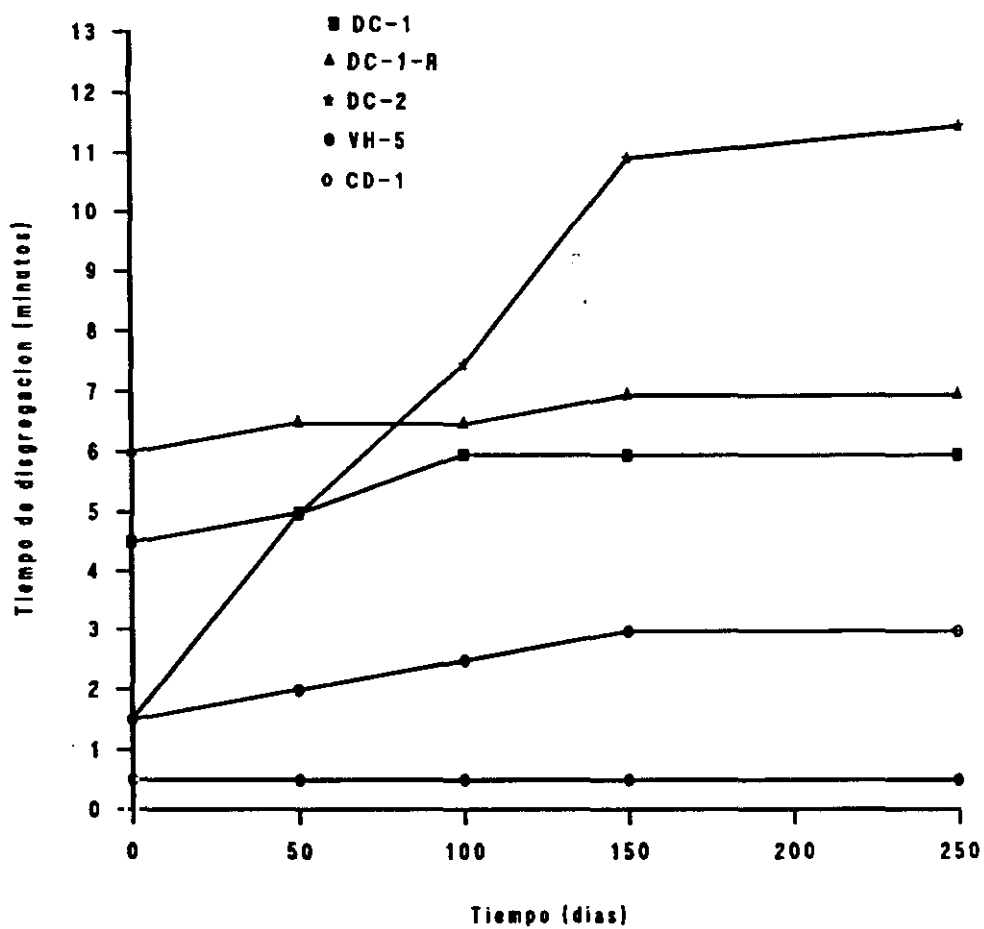


Figura 44: Tiempo de disgregación de los comprimidos en función del tiempo de almacenamiento a 80% HR y 20°C.

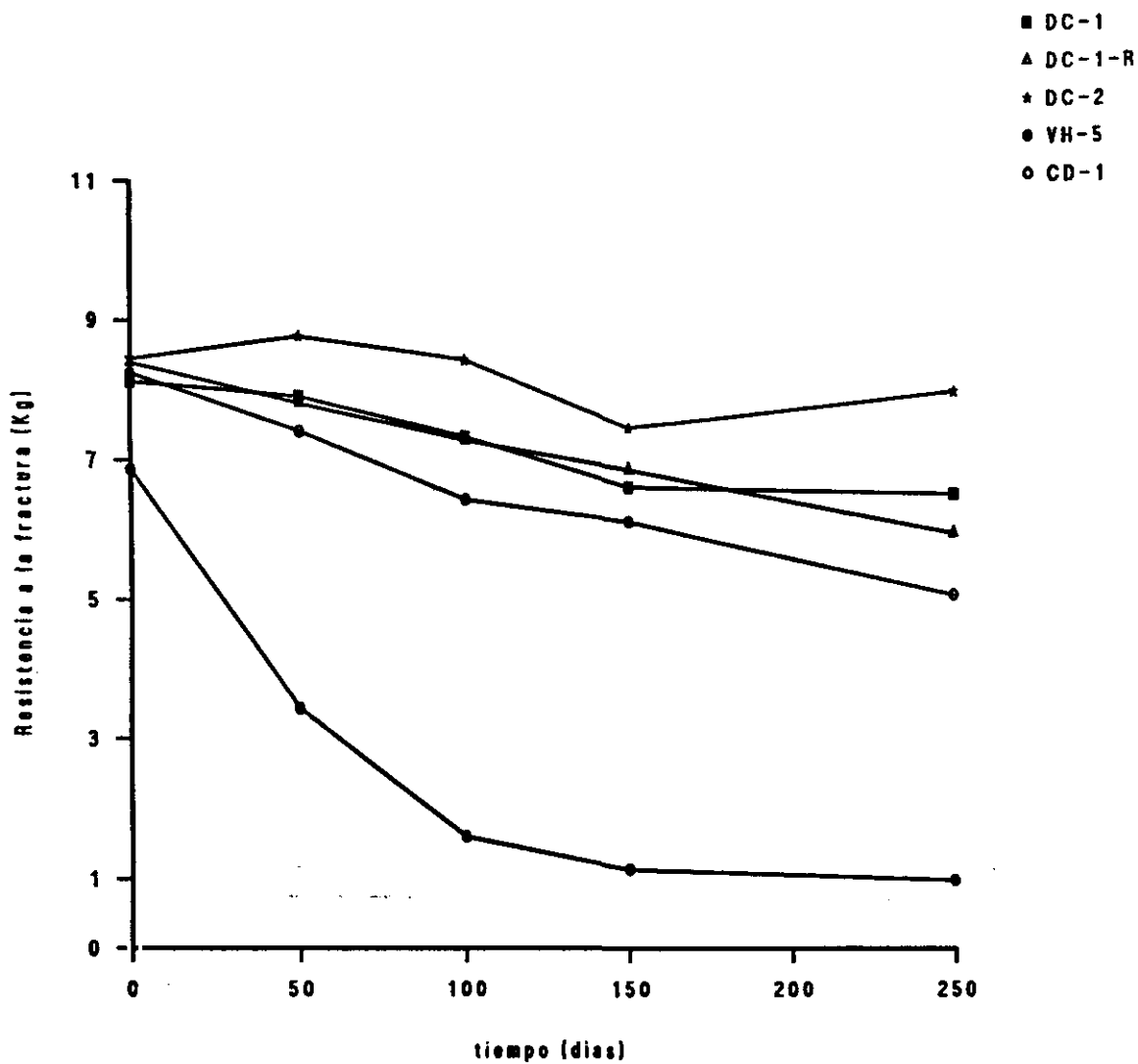


Figura 45: Resistencia a la fractura de los comprimidos en función del tiempo de almacenamiento a 80% HR y 20°C.

| C O M P R I M I D O S 20°C - 80% HR | | | | | |
|--|-------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| PARAME- TROS | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| Q _{max} (f) (mg) | 148,2 | 157,2 | 155,9 | 158,9 | 149,6 |
| t _{8h} | 22,46 | 18,72 | 23,81 | 100 | 16,05 |
| t _{24h} | 83,93 | 100 | 100 | ----- | 83,52 |
| t ₀ (min) | 0,21 | 0 | 0,35 | 0 | 0,10 |
| t _{max} | > 24h | 24h | 24h | 5 h | > 24h |
| K ⁻¹ (min) | ----- | 2,99.10 ⁻³ | 2,79.10 ⁻³ | 1,31.10 ⁻² | ----- |

Tabla CVI: Parámetros de velocidad de disolución de los comprimidos mantenidos durante 245 días a 80% HR y 20°C.

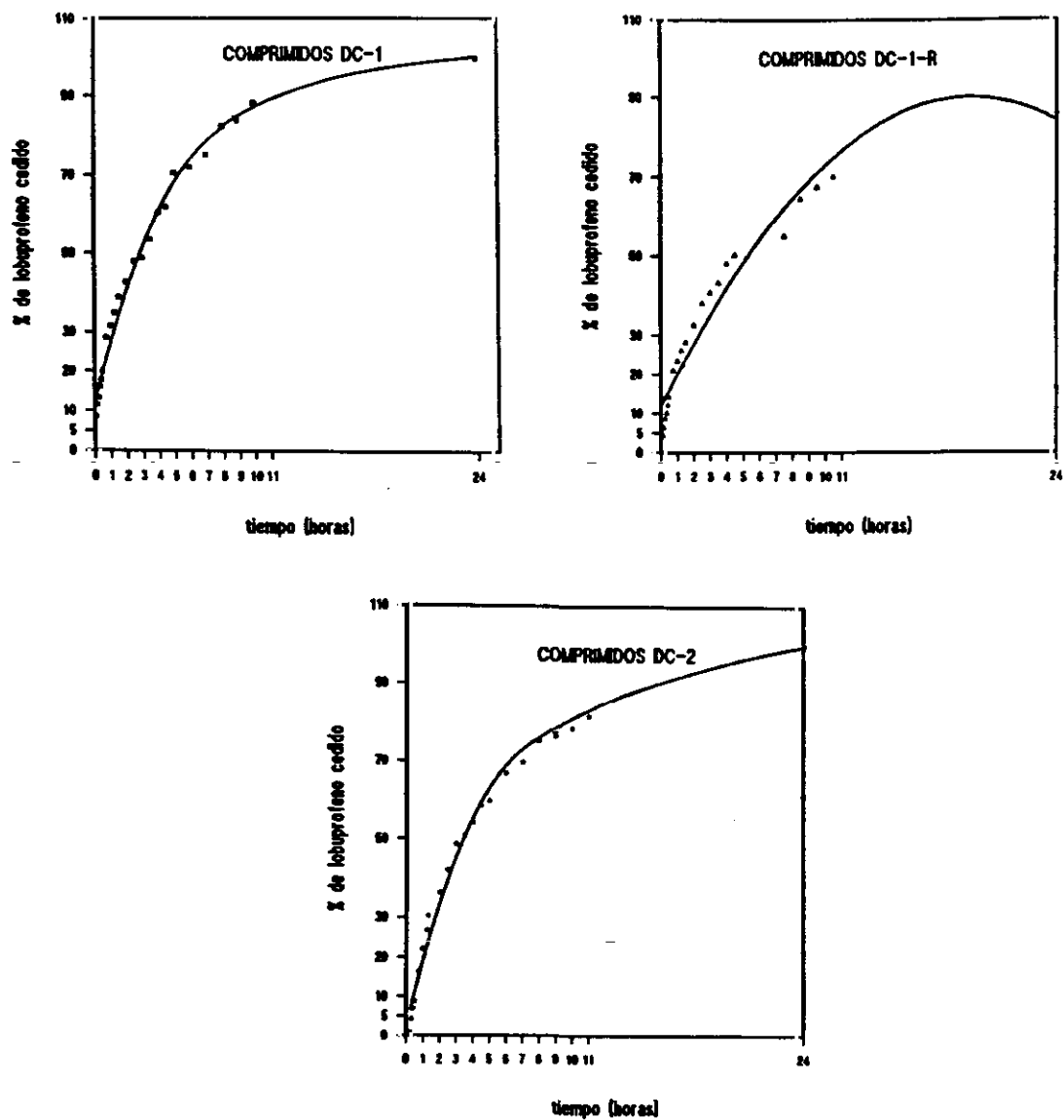


Figura 46: Porcentaje de loperamino disuelto en función del tiempo en los comprimidos tipo DC-1, DC-1-R y DC-2 almacenados 245 días a 80% HR y 20°C.

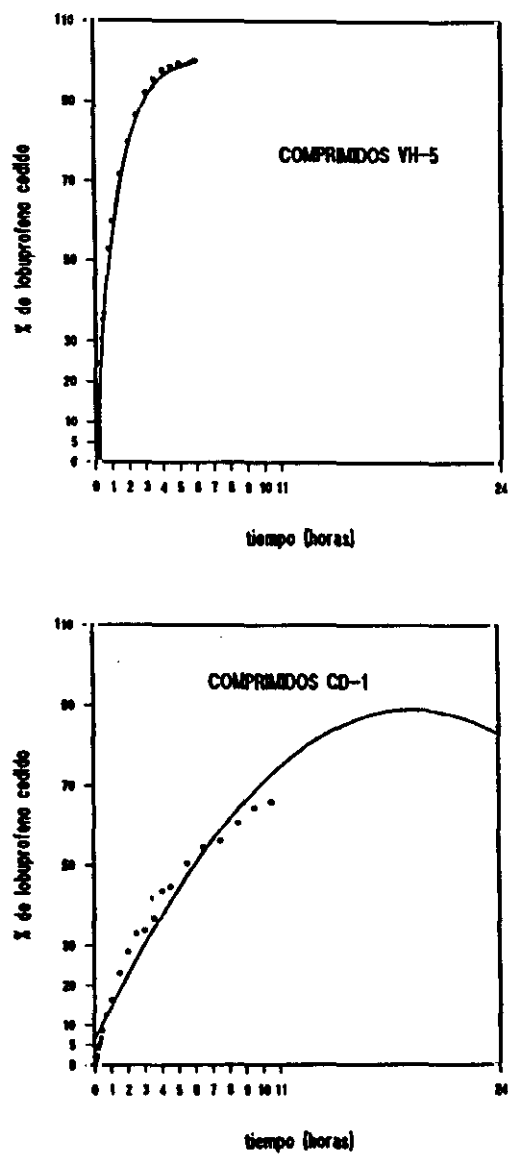


Figura 47: Porcentaje de loperameno disuelto en función del tiempo en los comprimidos tipo VH-5 y CD-1 almacenados 245 días a 80% HR y 20°C.

2.2.3.- Ensayo en condiciones normales

Inestabilidad química

En la tabla CVII se recogen los valores de % de principio activo inalterado a los diferentes tiempos de muestreo para los comprimidos almacenados a 22°C y 60 % HR, y en la tabla CVIII los coeficientes de correlación para orden 1 y 0, que resultan ser, en todos los casos, claramente no significativos lo que indica que no existe relación entre el porcentaje de principio activo y el tiempo de almacenamiento, como también se observa en las gráficas de las figuras 48 y 49 que corresponden a trazados rectilíneos paralelos al eje de abscisas (pendiente ≈ 0).

Los cromatogramas finales del ensayo después de 24 meses de almacenamiento se encuentran, para los diferentes tipos de comprimidos, en la figura 50. En todos ellos se observa la aparición de un pico secundario cuantificable a $TR=1,9$ min, anterior al lobuprofeno, pico que ya se observaba a $t=0$, pero no era cuantificado.

| TIEMPO (MESES) | COMPRIMIDOS | | | | |
|-------------------|-------------|--------|--------|--------|--------|
| | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| 0 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| 3 | 100,06 | 100,91 | 100,71 | 100,25 | 100,70 |
| 6 | 100,16 | 100,76 | 100,16 | 100,31 | 101,02 |
| 9 | 100,68 | 99,43 | 100,83 | 101,51 | 100,15 |
| 12 | 99,63 | 99,17 | 100,22 | 99,73 | 99,77 |
| 15 | 100,12 | 99,24 | 99,79 | 100,72 | 99,73 |
| 18 | 99,06 | 100,88 | 98,69 | 99,18 | 98,77 |
| 21 | 99,66 | 100,03 | 100,02 | 99,33 | 101,62 |
| 24 | 100,76 | 100,19 | 100,51 | 99,24 | 100,69 |

Tabla CVII: Porcentaje de principio activo inalterado en los diferentes comprimidos mantenidos en condiciones normales (22°C y 60% HR).

| FORMULAS | COEFICIENTE DE CORRELACION | |
|----------|----------------------------|-------------------------|
| | ORDEN CERO | ORDEN UNO |
| DC-1 | 0,1249 | 0,1232 |
| DC-1-R | - 8,46.10 ⁻² | - 8,44.10 ⁻² |
| DC-2 | - 0,2887 | - 0,2889 |
| VH-5 | 0,6231 | 0,6244 |
| CD-1 | - 4,33.10 ⁻² | - 4,33.10 ⁻² |

Tabla CVIII: Coeficientes de correlación porcentaje de lobo-
profeno inalterado - tiempo de almacenamiento
en condiciones normales.

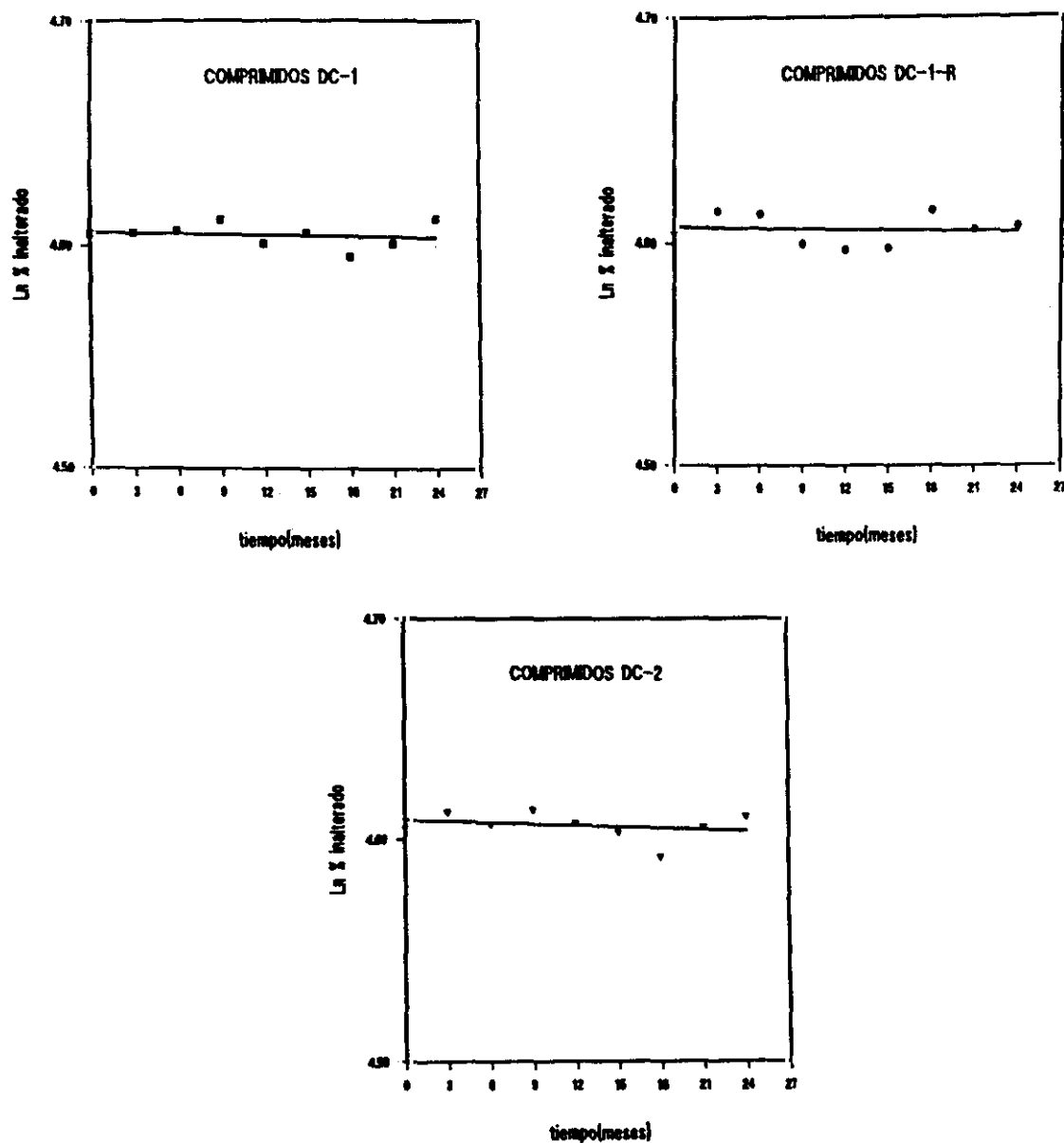


Figura 48: Cinética de degradación del lobupropfen en los comprimidos DC-1, DC-1-R y DC-2 almacenados a 22°C y 60 % de humedad relativa.

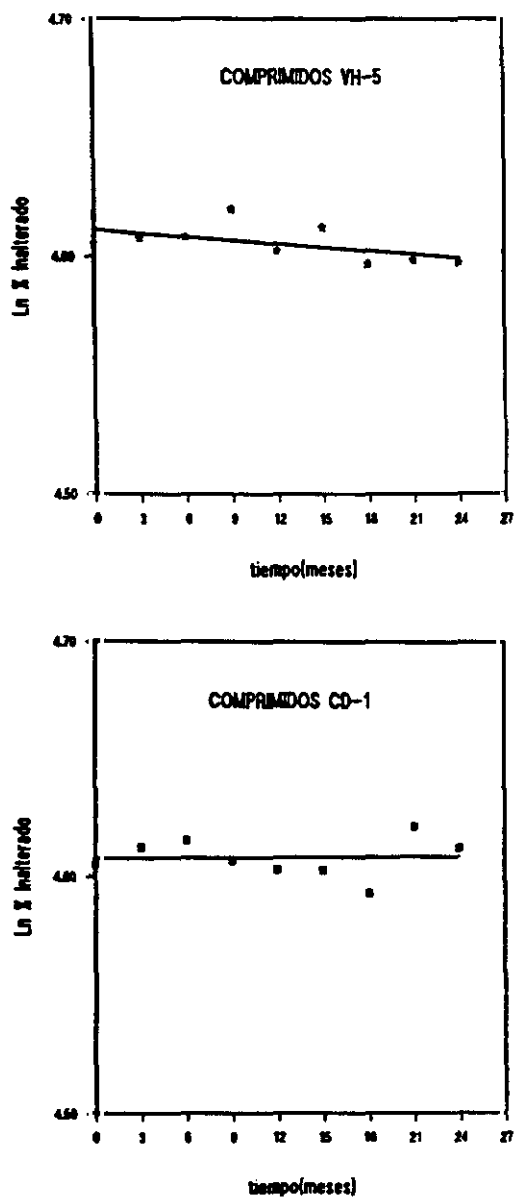


Figura 49: Cinética de degradación del lobuprofeno en los comprimidos VH-5 y DC-1 almacenados a 22°C y 60% de humedad relativa.

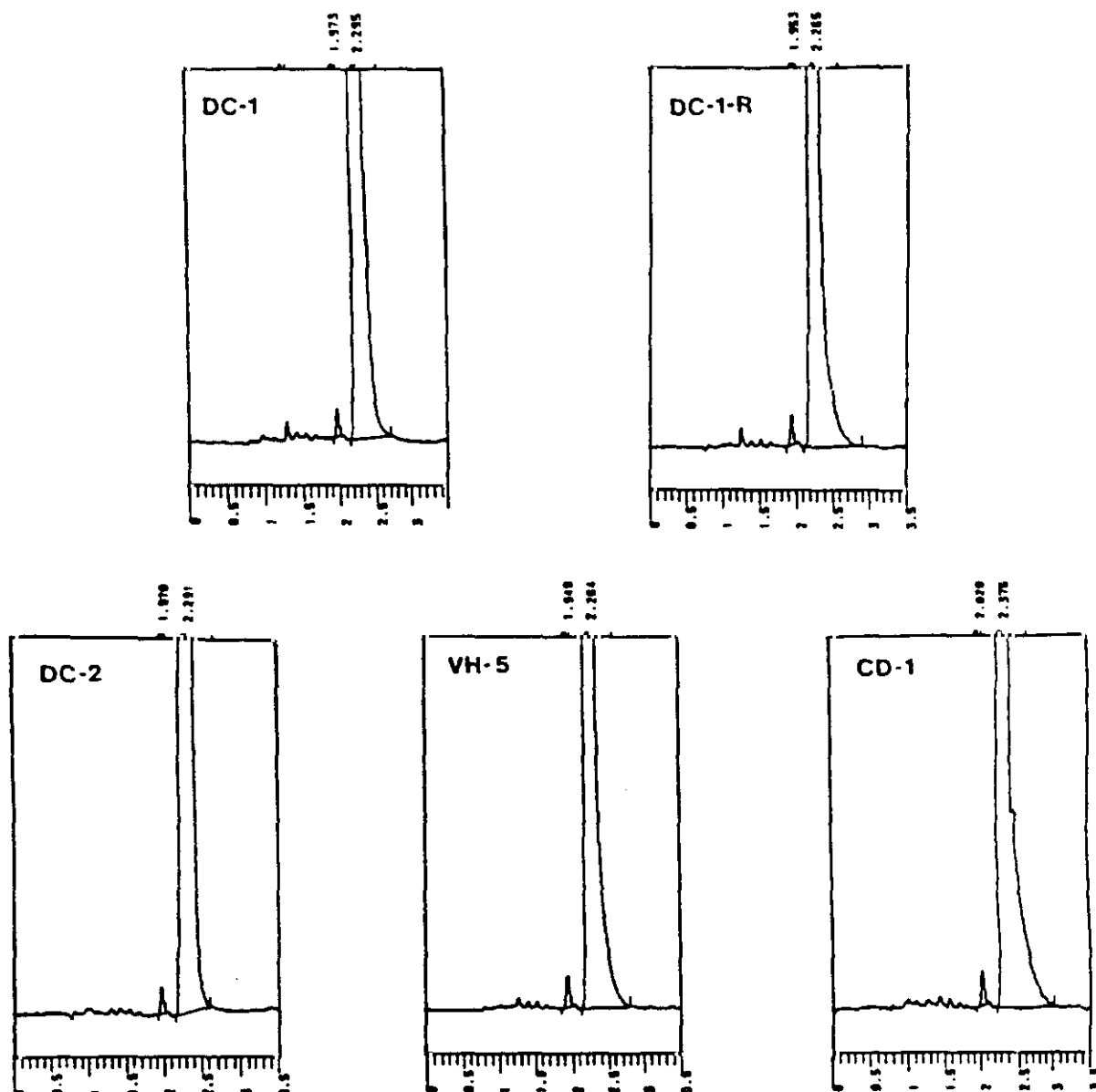


Figura 50: Cromatogramas de los cinco tipos de comprimidos mantenidos 24 meses a 22°C y 60% HR.

Inestabilidad física

1.- **Dimensiones y aspecto.** Las dimensiones de los diferentes tipos de comprimidos se mantienen constantes al finalizar el ensayo.

En cuanto al aspecto, todos los comprimidos salvo el recubierto tienden a adquirir una ligera tonalidad parda. EL tipo DC-1-R mantiene inalterado el color del recubrimiento inicial.

2.- **Peso medio y humedad.** Ambas características se mantienen estables durante los 24 meses que dura el ensayo (tabla CVIV). Las diferencias de peso encontradas entre el valor inicial y final no son significativas.

3.- **Tiempo de disgregación.** Durante los 24 meses que duró el ensayo, ningún tipo de comprimido llegó al tiempo máximo fijado para este ensayo (30 minutos), pero en todos ellos aumenta paulatinamente con el tiempo (Tabla CVIV) . La representación gráfica del tiempo de disgregación frente al tiempo de almacenamiento se recoge en la figura 51.

4.- Características mecánicas.

4.1.- Resistencia a la fractura. Al finalizar el ensayo todos los tipos de comprimidos la mantienen practicamente invariable, como lo demuestran las diferencias no significativas encontradas en el análisis de varianza.

Su representación gráfica en función del tiempo de almacenamiento para los diferentes tipos de comprimidos se encuentra en la figura 52 y los valores iniciales y finales en la tabla CVIV.

4.2.- Friabilidad. La friabilidad se mantienen constante en todos los casos al finalizar el ensayo. Los valores iniciales y finales se encuentran recogidos en la tabla CVIV.

5.- Velocidad de disolución. Los parámetros Q_{max} , t_0 y k para los diferentes comprimidos a tiempo cero se recogen en la tabla XCVIII del ensayo isotérmico.

Los comprimidos almacenados 24 meses a 22°C y 60 \pm HR, conservan un $Q_{max}(f)$ similar a Q_{max} , ya que no existe de gradación química cuantificable.

Los tipos DC-2 y VH-5 alcanzan el t_{\max} en 5 horas y 45 minutos respectivamente, lo que supone un ligero retraso con respecto al tiempo inicial.

A las 8 horas de comenzar el ensayo los tipos DC-1, DC-1-R y CD-1 han cedido entre un 75 y 80 % del $Q_{\max}(f)$ y son capaces de ceder el 100% al tiempo límite del ensayo (24 horas).

Las constantes de velocidad de disolución se mantienen prácticamente constante. En el tiempo de latencia hay un ligero aumento en DC-1, DC-1-R y CD-1, mientras que sigue tomando el valor 0 en DC-2 y VH-5.

La representación gráfica del porcentaje de $Q_{\max}(f)$ en función del tiempo para los diferentes tipos de comprimidos se encuentra en las figuras 53 y 54 y los valores de los parámetros de velocidad de disolución en la tabla CVV.

| PARAMETROS | COMPRIMIDOS 22°C - 60 %HR | | | | |
|--------------------|---------------------------|--------|--------|--------|--------|
| | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| PESO MEDIO (mg) | | | | | |
| t(0) | 272,9 | 280,6 | 273,3 | 364,9 | 236,0 |
| t(f) | 272,1 | 279,6 | 274,4 | 364,4 | 236,7 |
| | NS | NS | NS | NS | NS |
| % HUMEDAD | | | | | |
| t(0) | 0,9506 | 1,0459 | 2,2178 | 5,6377 | 1,9692 |
| t(f) | 0,9626 | 0,9996 | 2,4445 | 4,0882 | 2,1247 |
| DISGREGACION (min) | | | | | |
| t(0) | 4,5 | 6 | 1,5 | 0,5 | 1,5 |
| t(f) | 8,5 | 10 | 4 | 3 | 3 |
| RES. FRAC. (Kg) | | | | | |
| t(0) | 8,12 | 8,40 | 8,45 | 6,87 | 8,25 |
| t(f) | 7,25 | 7,50 | 8,50 | 6,80 | 7,22 |
| | NS | NS | NS | NS | NS |
| FRIABILIDAD (%) | | | | | |
| t(0) | 0,59 | ---- | 0,34 | 0,22 | 0,37 |
| t(f) | 0,52 | ---- | 0,30 | 0,29 | 0,30 |

Tabla CVIV Características físicas de los distintos tipos de comprimidos antes (t₀), y después (t_f) de 24 meses de almacenamiento a 22°C y 60%HR.

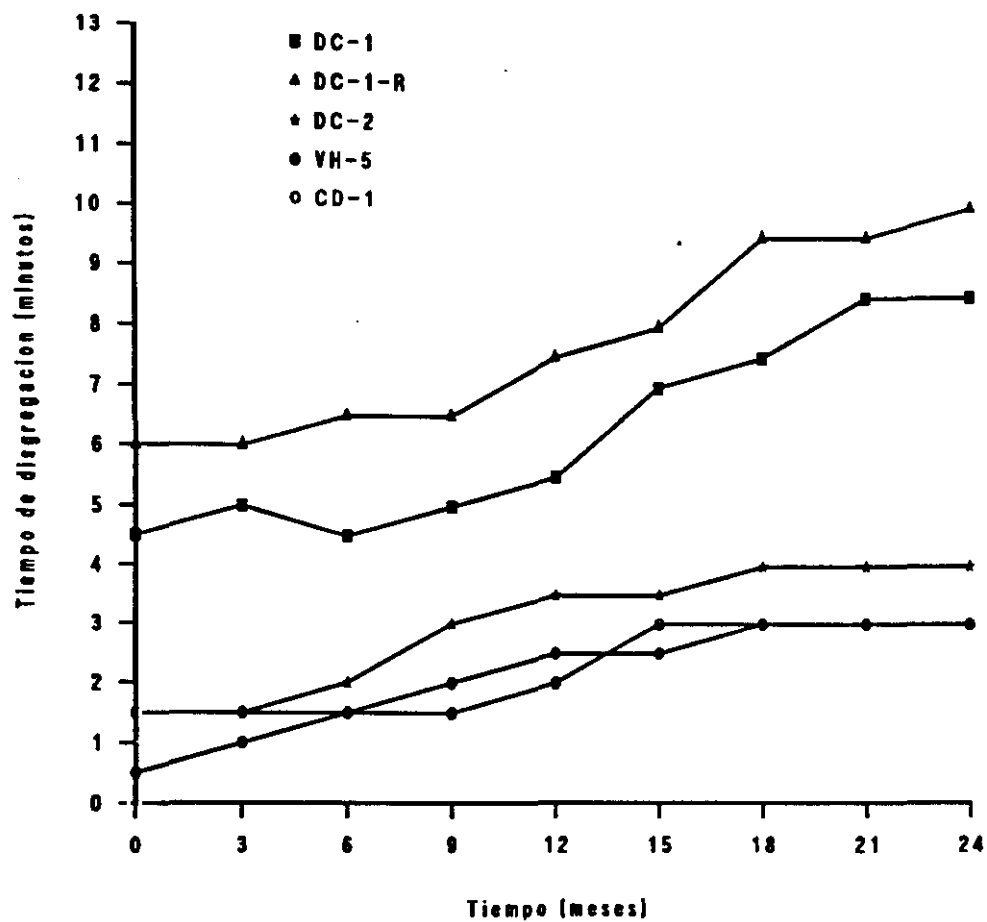


Figura 51: Tiempo de disgregación de los comprimidos en función del tiempo de almacenamiento a 22°C y 60%HR.

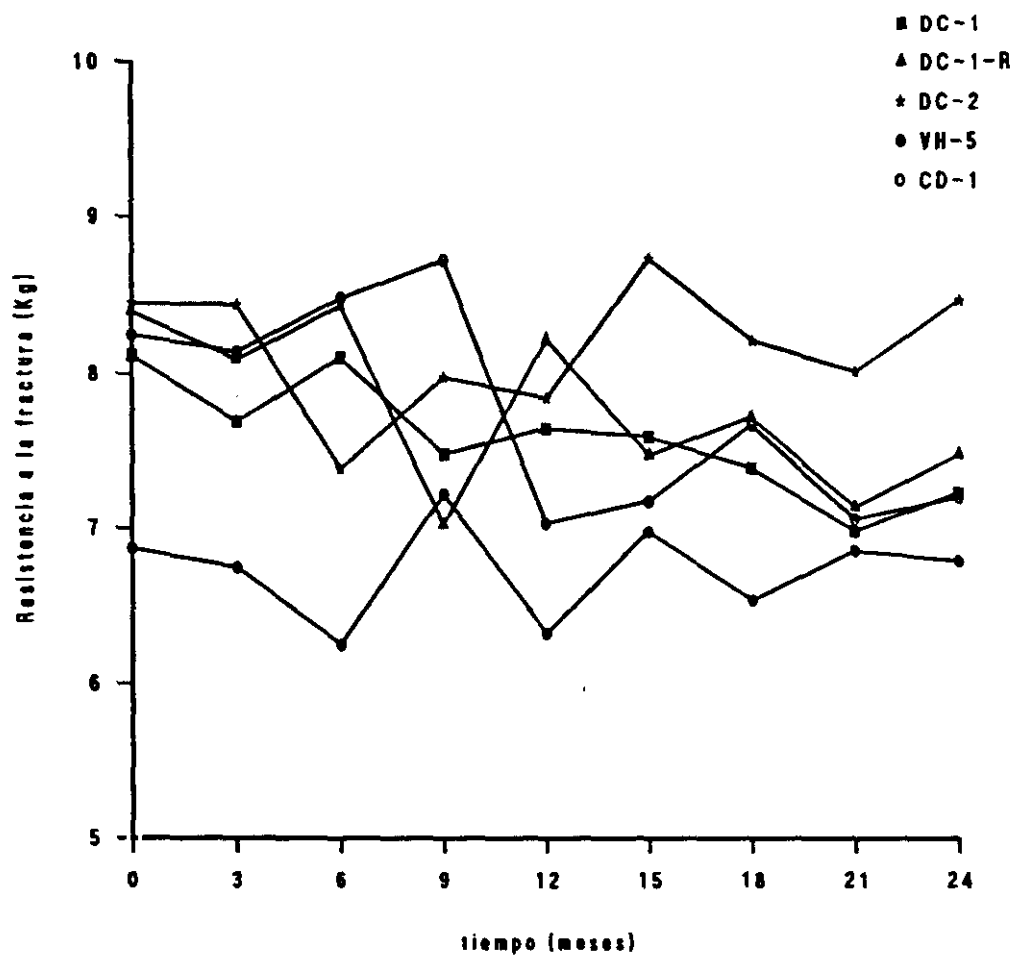


Figura 52: Resistencia a la fractura de los comprimidos en función del tiempo de almacenamiento a 22°C y 60%HR.

| C O M P R I M I D O S 22°C - 60% HR | | | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------|-----------------------|
| PARAME- TROS | DC-1 | DC-1-R | DC-2 | VH-5 | CD-1 |
| Q _{max} (f) (mg) | 151,3 | 156,4 | 149,2 | 158,3 | 150,2 |
| t _{8h} | 81,24 | 79,95 | 100 | 100 | 75,03 |
| t _{24h} | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| t ₀ (min) | 0,41 | 0,39 | 0 | 0 | 4,96 |
| t _{max} | 24 h | 24 h | 5 h | 45 min | 24 h |
| K ⁻¹ (min ⁻¹) | 4,08.10 ⁻³ | 3,42.10 ⁻³ | 1,11 10 ⁻² | 0,1176 | 5,42.10 ⁻³ |

Tabla CVV: Parámetros de velocidad de disolución de los comprimidos mantenidos a 22°C y 60%HR.

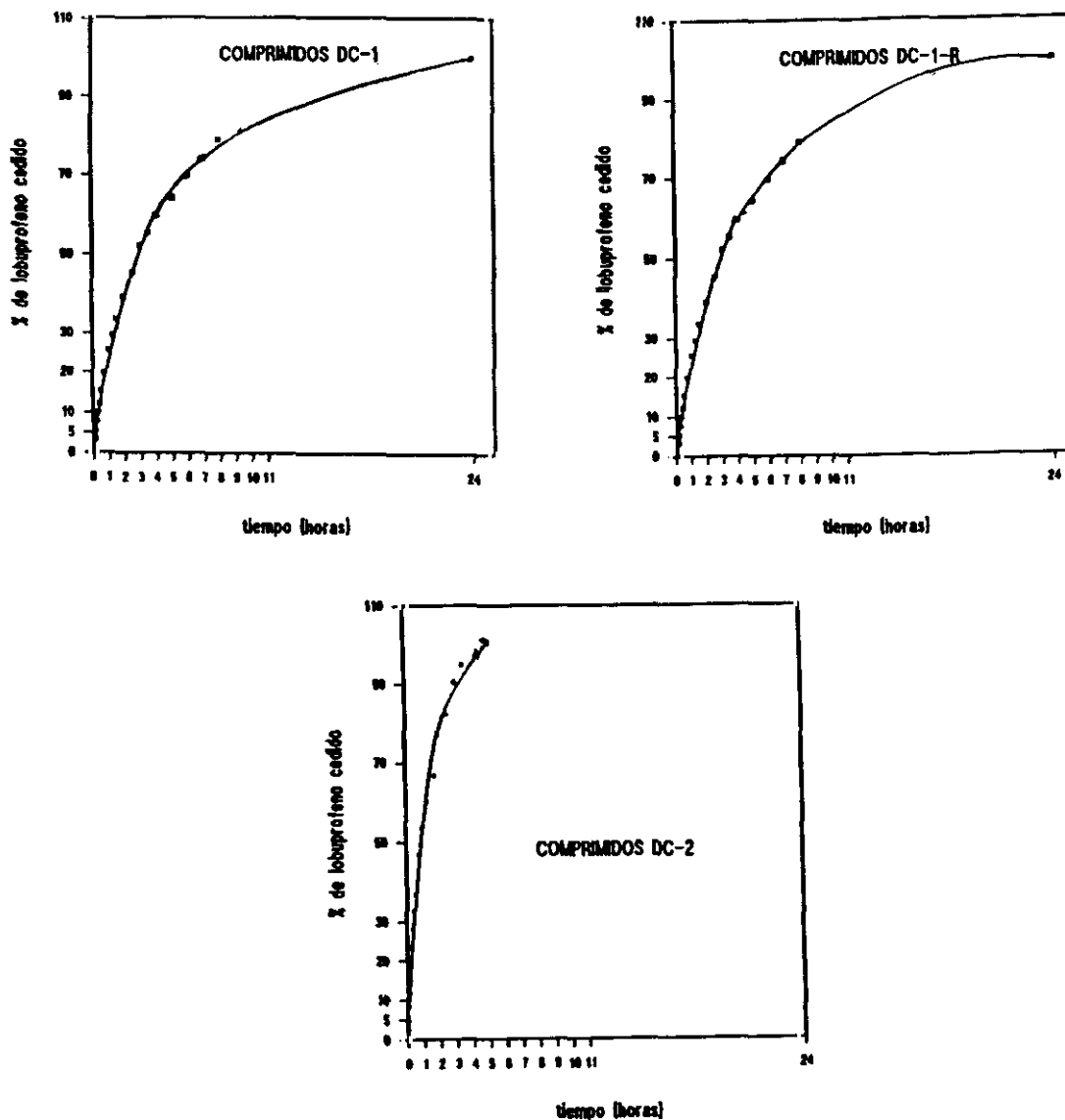


Figura 53: Porcentaje de loperafeno disuelto en función del tiempo en los comprimidos tipo DC-1, DC-1-R y DC-2 almacenados 24 meses a 22°C y 60%HR.

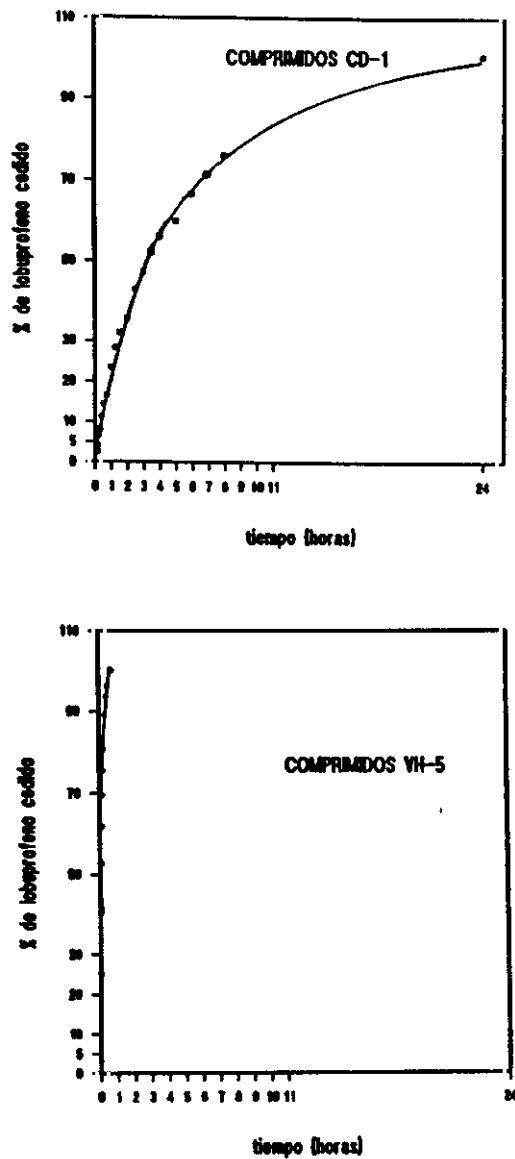


Figura 54: Porcentaje de loperameno disuelto en función del tiempo en los comprimidos tipo VH-5 y CD-1 almacenados 24 meses a 22°C y 60%HR.

2.3.- Comentarios

De las diferentes condiciones a las que han sido sometidos los comprimidos de lobuprofeno en estudio, sólo se ha detectado una degradación apreciable (más acusada en los comprimidos obtenidos por vía húmeda) a temperaturas muy elevadas (80 y 100°C), lo cual está en concordancia con la elevada estabilidad química del principio activo al estado sólido.

Este hecho dificulta el poder establecer diferencias entre ellos. Los valores de t_{90} a 25°C obtenidos a partir de la extrapolación de la ecuación de Arrhenius son, en todos los casos, muy superiores a los cinco años, valores que son confirmados con los datos obtenidos en los ensayos a tiempo y condiciones reales ya que después de dos años de almacenamiento a 22°C y 60% HR no se detecta degradación estadísticamente significativa en ningún tipo de comprimido.

Las características físicas, sufren modificaciones en sentido positivo o negativo, lógicas en función de las condiciones forzadas de almacenamiento. El hecho más llamativo es el acusado enlentecimiento de la disolución, menos intenso, como era previsible, en los comprimidos tipo VH-5.

En condiciones normales de reposición, después de dos

años, no se producen variaciones dignas de mención, salvo en cuanto al aspecto de los mismos ya que, a excepción de los comprimidos recubiertos, van adquiriendo progresivamente una tonalidad parda.

CONCLUSIONES

El lobuprofeno, clorhidrato de 2-(4-isobutilfenil) propionato de 2-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil] etilo, es un producto nacido en Laboratorios Juste S.A.Q.F. a partir de la selección de una serie de sustancias dotadas de propiedades analgésicas, periféricas y centrales, con un nivel toxicológico relativo que le dota de una buena tolerancia.

Del desarrollo de programa de preformulación se puede resaltar, por su influencia directa en la elaboración del presente trabajo:

- La forma farmacéutica para el lobuprofeno, más viable desde el punto de vista tecnológico, es la de comprimidos.

- El lobuprofeno es una sustancia dotada de elevada estabilidad cuando se encuentra al estado sólido, tanto en forma aislada, como tal materia prima , como en mezclas binarias con los excipientes de uso más frecuente en tecnología farmacéutica para la elaboración de comprimidos.

- El aspecto más importante a considerar en cuanto a su manipulación y condiciones de reposición es su fotolabi-

CONCLUSIONES

lidad, más manifiesta a longitud de onda de 366 nm (luz solar directa o difusa).

De los resultados obtenidos siguiendo el planteamiento experimental propuesto para el desarrollo de esta Memoria se puede concluir:

1.- El método de valoración basado en la técnica de cromatografía líquida de alta resolución es válido para la cuantificación de lobuprofeno en los distintos tipos de comprimidos, aún en presencia de productos de degradación por lo que también es idóneo para su utilización en los estudios de estabilidad.

2.- El lobuprofeno se presenta como una sustancia especialmente difícil de comprimir dadas sus características físicas y fisicoquímicas. Por lo tanto el primer objetivo, que en términos generales hay que cubrir, es la obtención de un material que además de permitir la compresión sin problemas mecánicos, garantice una posterior disgregación de los comprimidos en un tiempo límite establecido.

Mediante la utilización de distintas formulaciones y de los tres procesos básicos de elaboración de comprimidos, compresión directa, compresión previa granula-

ción, bien por vía húmeda o seca, se han obtenido seis tipos de comprimidos (uno de ellos recubierto) que cumplen todas la exigencias impuestas para el lobuprofeno en esta forma farmacéutica.

3.- El ensayo previo de estabilidad entre los comprimidos elaborados mediante granulación vía húmeda: VH-4 y VH-5, motivó la exclusión de los primeros en los estudios definitivos ya que no mostraron ninguna ventaja desde el punto de vista de su estabilidad y sí en cambio mayores dificultades desde el punto de vista tecnológico.

4.- En los ensayos de envejecimiento acelerado se han observado algunas diferencias de comportamiento entre los comprimidos ensayados. A elevadas temperaturas en los de tipo VH-5 el lobuprofeno se degrada con mayor intensidad. En cuanto a las características físicas la diferencia más acusada es que el enlentecimiento en la disolución es menos acusado en los comprimidos tipo VH-5.

No obstante, estas diferencias no tienen ningún significado práctico puesto que:

- El valor de t_{90} calculado en todos los casos es muy superior a cinco años.

CONCLUSIONES

- El test de velocidad de disolución, en nuestro caso, unicamente cubre el objetivo de garantizar que la velocidad de liberación del lobuprofeno sea uniforme lote a lote.

5.- En condiciones normales de reposición después de dos años de almacenamiento, no se detecta degradación estadísticamente significativa del lobuprofeno. Tampoco existen modificaciones en las propiedades físicas de los comprimidos, salvo en cuanto al aspecto de los mismos, ya que todos van tomando, una ligerísima tonalidad parda, a excepción del tipo DC-1-R.

Aunque este hecho es subsanable con un material de acondicionamiento adecuado, se puede aconsejar la conveniencia del recubrimiento para garantizar el mantenimiento del aspecto de los comprimidos.

6.- Según lo indicado en los puntos 4 y 5, se propone para los cinco tipos de comprimidos de lobuprofeno incluidos en el estudio definitivo de estabilidad, el período de validez máximo que permite la legislación vigente: cinco años.

7.- Dada por finalizada la fase de desarrollo galénico del lobuprofeno en la forma farmacéutica de comprimidos, puede concluirse que cualquiera de los cinco elaborados

y ensayados en esta Memoria, presenta buenas perspectivas para su posterior desarrollo industrial.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- FESSI H.; MARTY J.P.; PUISIEAUX F.; CARSTENSEN J.T.. (1981). "Energy relations in compression of polymeric materials and granulations". J. Pharm. Sci.: vol. 70 (9). Pag.: 1005-1007.
- 2.- ARMSTRONG N.A.; PALFREY L.P.. (1989). "The effect of machine speed on the consolidation of four directly compressible tablet diluents". J. Pharm. Sci.: vol. 41 (3). Pag.: 149-151.
- 3.- CARSTENSEN J.T.. (1977). "The solid dosage forms". Pharmaceutics of solid and solid dosage forms. Ed.: Wiley - Interscience Publication. Pag.: 130-180.
- 4.- PEREGO R.; SCLAVI E.; TREN T.. (1972). "Le compresse". Tecnologia Farmaceutica. Tomo I. 2ª edición. Ed.: Cisalpino - Goliardica. Milan. Pag.: 721-793.
- 5.- COOPER J.; MARTIN B.K.; PILPEL N..(1971). "Recent advances in tablet technology". Advances in Pharmaceutical Sciences. Ed.: Academic Press. Londres, Nueva York. Pag.: 1-101.

BIBLIOGRAFIA

- 6.- CHALMERS A.A.; ELWORTHY P.H.. (1976). "Oxytetracycline tablet formulations: the influence of excipients and the method of granulation". J. Pharm. Pharmacol. vol.: 28. Pag.: 234-238.
- 7.- CHALMERS A.A.; ELWORTHY P.H.. (1976). "Oxytetracycline tablet formulations: the effect of wet mixing time, particle size and tablet variation on granule and tablet properties". J. Pharm. Pharmacol. vol.: 28. Pag.: 239-243.
- 8.- SHAH V.P.; KONECNY J.J.; EVERETT R.L.. (1981). "In vitro dissolution profile of water insoluble drug dosage forms in the presence of surfactants". Pharm. Res. vol.: 6. Pag.: 612-618.
- 9.- USTERI M.; LENENBERG H.. (1989). "Granulation with surfactants: effect of the chemical nature of the surfactants and the starting material on the granulating liquid requirement". Acta Pharm. Technol. vol.: 35. Pag.: 163-167.
- 10.- VILA J.L.; CONCHEIRA A.; TORRES D.; ALONSO M.J.. (1987). "Disgregantes de comprimidos: aspectos tecnológicos y biofarmacéuticos". Revista de la A.E.F.H. vol.: 11. Pag.: 133-147.

- 11.- VISCASILLAS DEL POZO A.; SALAZAR R.; CEMELI J..(1984).
"Disgregantes y aglutinantes: influencia sobre la velocidad
de liberación in vitro del paracetamol". CIF. vol.: 3(2
epoca). Pag.: 301-308.
- 12.- JOHANSSON M.E.. (1985). "Influence of the granulation
technique and starting material properties on the lubricating
effect of granular magnesium stearate". J. Pharm. Pharmacol.
vol.: 37. Pag.: 681-685.
- 13.- TORRES SUAREZ A.I.; CAMACHO SANCHEZ M.A.. (1991).
"Planteamiento de un programa de preformulación y formulación
de comprimidos". Industria Farmacéutica. vol.: Marzo-Abril.
Pag.: 85-92.
- 14.- CHOWHAN Z.T.; LINN E.E.; LI-HUA CHI.. (1981). "Mixing
of pharmaceutical solid II: evaluation of multicomponent
mixing of cohesive powders in cylindrical shear mixer". J.
Pharm. Sci. vol.: 70 (3). Pag.: 243-251.
- 15.- LIEBERMAN H.A.; LACHMAN L.. (1980). "Compressed ta-
blets". Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets. Tomo I. Ed.:
Marcel Dekker. Nueva York. Pag.: 109-184.

BIBLIOGRAFIA

- 16.- LACHMAN L.; LIEBERMAN J.; KANIG L.. (1970). "Compaction and compression". The theory and practice of industrial pharmacy. Ed.: Lea & Febiger. Philadelphia. Pag.: 174-196.
- 17.- LEUENBERGER H.; USTERI M.; IMANIDIS G.; WINZAP S.. (1989). "Monitoring the granulation process: granulate growth, fractal dimensionality and precolation threshold". Boll. Chim. Farm. vol.: 128 (2). Pag.: 54-60.
- 18.- ANDRE F.; BOUILLER B.; JOHNSTON C.; BECOURT P.H.. (1989). "Estude comparative de liants en granulation monophasique et polyphasique". Boll. Chim. Farm. vol.: 128 (1). Pag.: 13-17.
- 19.- WARREN J.W. Jr.; PRICE J.C.. (1977). "Drug migration during drying of tablet granulations II: effect of binder solution viscosity and drying temperature". J. Pharm. Sci. vol.: 66 (10). Pag.: 1409-1412.
- 20.- LARSEN H.. (1977). "Physici - chemical and technological aspect of granulation techniques". Formulation and preparation of dasege forms. Ed.: J. Polderman. Elsevier/North-Holland Bio Medical Press. Nueva York, Oxford. Pag.: 271-288.

- 21.- FRANQUESA GRANER R.(1985). " Capitulo I. Conceptos actuales sobre estabilidad de medicamentos". 1ª edición. Ed. AEFI. Pag.: 1-30.
- 22.- CHEN H.S.G.; CHANG S.Y.; EVANS T.L.; GROSS J.F. (1980). "Concentration profile for the dissolution of drug tablets undergoing simultaneous degradation". Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics. : vol. 8 (6). Pag.: 621-631.
- 23.- PANDIT J.K.; PAL R.N.; MISHRA B.. (1989). "Effect of formulation variables and storage conditions on the release rate of Ibuprofen solid dosage forms". The eastern Pharmacist.: vol. XXXII (383). Pag.: 133-137.
- 24.- BOLOS J.; CASTILLO M.; GALLARDO M.; GIRONA V.; RIERA A.. (1986). "Modelo práctico de tratamiento estadístico de los datos en estudios de estabilidad por degradación isotérmica acelerada". Il Farmaco.: vol 41 (8) ed. pr. Pag.: 255-266.
- 25.- PARROT E.L.. (1981). " Thermal hardness coefficient of tablets". J. Pharm. Sci.: vol. 70 (3). Pag.: 328-329.

BIBLIOGRAFIA

- 26.- CHOWHAN Z.T.; PALAGYI L. (1978). "Hardness increase induced by partial moisture loss in compressed tablets and its effect on in vitro dissolution". J. Pharm. Sci.: vol. 67 (10). Pag.: 1385-1389.
- 27.- TURI P.; BRUSCO D.; MAULDING H.V.; TAUSENDFREUND R.A. (1972). "Rapid determination of color stability of tablets formulations". J. Pharm. Sci.: vol 61 (11). Pag.: 1811-1814.
- 28.- BHATIA R.P.; LORDI N.G.. (1979). "Conductivity and hardness changes in aged compacts". J. Pharm. Sci.: vol. 68 (7). Pag.: 896-899.
- 29.- CARSTENSEN J.T.; KOTHARI R.C.. (1983). "Solid-state descomposition of alkoxyfuroic acids in the presence of microcrystalline cellulosa". J. Pharm. Sci. Vol.: 72 (10). Pag.: 1149-1154.
- 30.- YOSHIOKA S.; CARSTENSEN J.T..(1990). "Nonlinear estimation of kinetic parameters for solid state hydrolysis of water-soluble drugs II: rational presentation content". J. Pharm. Sci.: vol. 79 (9). Pag.: 799-801.
- 31.- AGER D.J.; ALEXANDER K.S.; BHATTI A.S; ET COL..(1986). "Stability of aspirin in solid mixtures". J. Pharm. Sci.: vol. 75 (1). Pag.: 97-101.

- 32.- BOLTON S.. (1983). "Factorial design in pharmaceutical stability studies". J. Pharm. Sci.: vol. 72 (4). Pag.: 362-366.
- 33.- YOSHIOKA S.; UCHIYAMA M..(1986). "Nonlinear estimation of kinetic parameters for solid-state hydrolysis of water-soluble drugs". J. Pharm. Sci.: vol. 75 (5). Pag.: 459-462.
- 34.- CARSTENSEN J.T.; ATTARCHI F.. (1988). "Decompositions of aspirin in the solid state in the presence of moisture III. Effect of temperature and a possible mechanism". J. Pharm. Sci.: vol. 77 (4). Pag.: 318-321.
- 35.- CARSTENSEN J.T.; DANJO K.; YOSHIOKA S.; UCHIYAMA M. (1987). "Limits to the concept of solid-solid stability". J. Pharm. Sci.: vol. 76 (7). Pag.: 548-550.
- 36.- SHOTTON E.; HARB N.. (1965). " The effect of humidity and temperature on the equilibrium moisture content of powders". J. Pharm Pharmacol.: vol. 17. Pag.: 504-508.
- 37.- LEE K.C.; HERSEY J.A.. (1977). "Oxytetracycline tablet formulations: preformulation stability screening using differential thermal analysis". J Pharm. Pharmacol.: vol. 29. Pag.: 515-516.

BIBLIOGRAFIA

- 38.- CONNORS K.A.; AMIDON G.L.; KENNON LL.. (1979). "Stability Calculations". Chemical stability of Pharmaceuticals. Cap.: 2 . Ed.: Niley-Interscience. Nueva York. Pag.: 8-33.
- 39.- HANNA S.A.. (1982). "Stability - kinetic". Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. vol.: III. (H.A. Liberman and L., Lachman, eds). Ed.: Marcel Dekker Inc. Nueva York. Pag.: 339-372.
- 40.- FUNG H.L.. (1979). "Chemical kinetics and drug stability". Modern Pharmaceutic. vol.: 7. (G.S. Banker and Gr.T. Rhodes, sds). Ed.: Marcel Dekker Inc. Nueva York. Pag.: 227-262.
- 41.- YOSHIOKA S.; UCHIYAMA M.. (1986). "Kinetics and mechanism of the solid-state descomposition of Propantheline Bromide". J. Pharm. Sci.: vol. 75 (1). Pag.: 92-96.
- 42.- CHIMICHI S.; INNOCENTI F.; ORZALESI G.. (1980). "Thermal descomposition of Ibuproxann". J. Pharm. Sci. vol.: 69 (5). Pag.: 521-523.
- 43.- BANKER G.S.; RHODES C.T.. (1979). "Solid oral dosage forms". Modern Pharmaceutics. Cap.: 10. Marcel Dekker. Nueva York. Pag.: 377-378.

- 44.- YOSHIOKA S.; ASO Y.; UCHIYAMA M.. (1987). "Statistical evaluation of nonisothermal prediction of drug stability". J. Pharm. Sci.: vol. 76 (10). Pag.: 794-798.
- 45.- LINGSCH C.; MORAN I.; ARANCIBIA A.. (1988). "Comparative study of methods for stability prediction of drugs". Il farmaco.: vol 24 (9) ed. pr. Pag.: 562-570.
- 46.- MAULDING H.V.; ZOGLIO M.A.. (1970). "Flexible nonisothermal stability studies". J. Pharm. Sci.: vol. 59 (3). Pag.: 333-337.
- 47.- AMIRJAHED A.K.. (1977). "Simplified method of stability of pharmaceutical preparations". J. Pharm. Sci.: vol. 66 (6). Pag.: 785-789.
- 48.- FRANQUESA R.. (1977). "Determinación de la fecha de caducidad de medicamentos mediante corto almacenamiento a la temperatura ambiente". C.I.F.: vol. 9 (7). Pag.: 183-192.
- 49.- YOSHIOKA S.; CARSTENSEN J.T.. (1990). "Rational storage conditions for accelerated testing of stability of solid pharmaceuticals". J. Pharm. Sci.: vol.79 (10). Pag.: 943-944.

BIBLIOGRAFIA

- 50.- AHLNECK C.; LUNDGREN P.. (1985). "Methods for the evaluation of solid state stability and compatibility between drug and excipient". Acta Pharm. Suec. Vol.: 22. Pag.: 305-314.
- 51.- GONZALEZ TAVARES L.. (1992). Desarrollo del programa de preformulación de un nuevo anagésico: Lobuprofeno. Tesis Doctoral presentada por el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la U.C.M.. Madrid. Pag: 26-41.
- 52.- GONZALEZ TAVARES L.. (1992). Desarrollo del programa de preformulación de un nuevo anagésico: Lobuprofeno. Tesis Doctoral presentada por el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la U.C.M.. Madrid. Pag: 267-278.
- 53.- ALAMO C.; CARRETERO J.; MARTIN J.L.. (1988). "Lobuprofeno hydrochloride". Drug of the future. vol: 13 (4). Pag: 314-316.
- 54.- CIRUJANO S.; ALGUACIL L.F.; MARTIN J.L.; ALAMA C.. (1989). "Perfil anagésico del Lobuprofeno. Participación de macanismos serotoninérgicos". Rev. Farmacol. Clin. Experim. Vol: 6 (3). Pag.:216.

- 55.- CIRUJANO S.; ALAMO C.; MARTIN J.L.; MARTIN F.. (1986). "Actividad ulcerogénica de dos nuevos analgésicos: Lobuprofeno y Frabuprofeno. Influencia sobre la secreción ácida y moco gástrico". Rev. Farmacol. Clin. Experim. Vol.: 3 (3). Pag.: 173.
- 56.- BECK W.S.; SCHNEIDER H.T.; DIETZEL K.; NUERNBERG B.; BRUNE K.. (1990). "Gastrointestinal ulcerations induced by anti-inflammatory drugs in rats". Arch. Toxicol. Vol.: 64. Pag.: 210-217.
- 57.- CHAI B.; MINKLER P.E.; HOPPEL CH.L.. (1988). "Determination of Ibuprofeno and its major metabolites in human urine by high-performace liquid chromatography". J. Chromatog. Vol.: 430. Pag.: 93-101.
- 58.- MARTIN F.R.; ALAMO C.; MARTIN J.L.. (1990). "Estudio de la biodisponibilidad de diversas formulaciones de Lobuprofeno en el perro beagle". Informa interno C.I.J.I.S.A.
- 59.- LOWENTHAL B.; BURRUSS R.A.. (1971). "Mechanism of action of starch as a tablet desintegrant IV: effect of medicaments and desintegrants on mean pore diameter and porosity". J. Phar. Sci. vol.: 60 (9). Pag.: 1325-1332.

- 60.- GARR J.S.M.; RUBINSTEIN M.H.. (1991). "Compaction properties of a cellulose-lactose direct-compression excipient". Pharmaceutical technology international. vol.: 3 (1). Pag.: 24-27.
- 61.- HENG P.W.S.; STANFORTH J.N.. (1988). "The effect of moisture on the cohesive properties of microcrystalline cellulose". J. Pharm. Pharmacol. vol.: 40 (5). Pag.: 362-364.
- 62.- YU H.C.M.; RUBENSTEIN M.H.; JACKSON I.M.; ELSABBAGH H.M.. (1988). "Multiple compression and plasto-elastic behaviour of paracetamol and microcrystalline cellulosa mixtures". J. Pharm. Pharmacol. vol.: 40 (10). Pag.: 669-673.
- 63.- FIELDEN K.E.; NEWTON J.M. O'BRIEN P.; ROWE R.C.. (1988). "Thermal studies on the interaction of water and microcrystalline cellulose". J. Pharm. Pharmacol. vol.: 40 (10). Pag.: 674-678.
- 64.- LOWENTHAL W..(1972). "Desintegration of tablets". J. Pharm. Sci. vol.: 61 (11).
- 65.- GORDON M.S.; CHOWHAN Z.T.. (1987). "Effect of tablet solubility and hygroscopicity on disintegrant efficiency in direct compression tablets in terms of dissolution". J. Pharm. Sci. vol.: 76 (12). Pag.: 907-909.

- 66.- BAICHWAL A.R.; AUGSBURGER LL..(1988). "Variations in the friction coefficients of tablet lubricants and relationship to their physicochemical properties". J. Pharm. Pharmacol. vol.: 40 (8). Pag.: 569-571.
- 67.- ABRAMOVICI B.; GROMENIL J.CL.; MOLARD F.; BLANC F.. (1985). "Comparativr study on the lubricating properties of a new additive: the glycerol thiobenate (Compritol 888) compared to magnesium stearate". Bulletin Technique. Gattefosse. N° 78. Pag.: 75-85.
- 68.- SHAH N.H.; STIEL D.; WEISS M.; INFELD M.H.; MALICK A.W.. (1986). "Evaluation of two new tablet lubricants sodium stearyl fumarate and glyceril behenate. Measurement of physical parameters. (compaction, ejection and residual forces) in the tableting process and the effect on the dissolution rate". Drug Development and Industrial Pharmacy. vol.: 12 (8-9). Pag.: 1329-1346.
- 69.- OKHAMAFE A.O.; YORK P.. (1989). "Thermal characterization of drug/polymer and excipient polymer interations in some film coating formulations". J. Pharm. Pharmacol. vol.: 41 (1). Pag.: 1-6.
- 70.- BERTHOD A.; NICOLAS O.; PORTHAULTM. (1990). " Water in oil microemulsions as mobile phase in liquid chromatography".Anal. Chem.:vol. 62. Pag.: 1402-1407.

BIBLIOGRAFIA

- 71.- GARCES J.; MARINE A.; CODONY R. (1989). "Evaluación y control de calidad de los métodos de análisis químicos (VII). Control de calidad interlaboratorios: Determinación de la repetibilidad y reproductibilidad por ensayos interlaboratorios (Segunda parte). C.I.F.: vol. 8(ep.). Pag.: 191-202.
- 72.- RAMPAZZO P. (1990). "Standardisation and validation of analytical methods in the pharmaceutical industry". Il Farmaco.: vol. 45. Pag.: 807-815.
- 73.- FONTANI F.; PRELINI R.; RONCHI M.C.; ZANOTTI GEROSA A. (1987). "Criteri di convalida dei metode d'analisi". Boll. Chim. Farm.: vol. 126 (2). Pag.: 66-74.
- 74.- SETINIKAR I.; SENIN P.; ARIGONI R. (1984). "Validation of assay methods in pharmaceutical qc. studies on Tiropramide Hydrochloride". Boll. Chim. Farm.: vol. 123. Pag.: 263-274.
- 75.- VENKATA RAO E.; RAMANA RAO G.; RAGHUVVEER S.; KHADGAPATHI P. (1987). "Gas-liquid chromatography and ion-par hig-performace liquid chromatographic determination of pseudiefe-drina hydrochloride and bromehexina hydrochloride in pharmaceuticals". Analyst.: vol. 112. Pag.: 871-874.

- 76.- ZIVANOV-STAKIC D.; SOLOMUN LJ.; ZIVANOVIC LJ. (1989). "High performance liquid chromatography determination of Tilidine in pharmaceutical dosage forms". Il Farmaco.: vol. 44 (7,8). Pag.: 759-762.
- 77.- HUBER F.; WIEDEMANN M.; HEINRICH G.; SALAMA Z.; JAEGER H. (1990). "Development of high performance liquid chromatography method for the simultaneous measurement of Prednisone and Prednisolone". Arzneim. Forsch./Drug Res.: vol. 40(II), 8. Pag.: 926-931.
- 78.- ABOUNASSIF M.A.; GAD-KARIEM E.A.; WAHBI A.M. (1990). "High performance liquid chromatographic determinations of Khellin Phenobarbitone and Dipyrone combination in tablets". Il Farmaco. vol.: vol 45 (4). Pag.: 473-478.
- 79.- SKEPNEK E. (1991). "FDA validation and certification the right way". S.T.P. Pharma pratiques.: vol. 1(6). Pag.: 641-646.
- 80.- CASTRO M.; GASCON S.; PUJOL M.; SANS J.M.; PLA LL.V. (1989). "Comosión de normas de buene fabricación y control de calidad. Validación de métodos analíticos". AEFI. Sección Catalana.

BIBLIOGRAFIA

- 81.- PRIETA V.; SETNIKAR I.. (1970). "Testing for uniformity : sampling plans in pharmacopeias for weight, volumen and content uniformity". J. Pharm. Sci. vol.: 59 (4). Pag.: 530-535.
- 82.- BORRERO J.M.; JIMENEZ M.R.; FAULI C.. (1988). "Estudio comparativo de cinco excipientes para compresión directa I. Pruebas reológicas". Il Farmaco Ed. Pr vol.: 43 (3). Pag.: 101-109.
- 83.- FORNNER D.E.; ANDERSON N.R.; BANKER G.S.. (1981). "Granulation and tablet characteristic". Pharmaceutical dosage forms: Tablet, Vol II. (H.A. Lieberman and L. Lachman eds). Ed.: Marcel Dekker Inc. Nueva York. Pag.: 185-267.
- 84.- DANISH F.Q.; PARROTT E.L.. (1971). "Flow rates of solid particulate pharmaceuticals". J. Pharm. Sci. vol.: 60 (4). Pag.: 548-554.
- 85.- HUNTER B.M.; GANDERTON D.. (1972). "The effect of particle size on the granulation of lactose by missing and screening". J. Pharm. Pharmacol. vol.: 24 suppl. Pag.: 17-24.

- 86.- SANZ URGOITI E..(1985). Fluidez y cohesión como parámetros galénicos. Su determinación y aplicaciones. Tesis doctoral presentado por el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la U.C.M. Madrid. Pag.: 53-60.
- 87.- SANZ URGOITI E.; VAZQUEZ F.. (1987). "Reologia de materiales pulverulentos III. Tipificación mecánica de materiales farmacéuticos mediante un nuevo modelo de cizallamiento". C.I.F. vol.: 6 (2ª ep). Pag.: 119-204.
- 88.- GOLD G.; DUVAL R.N.; PALORMO B.T.. (1966). "Powder flow studies I". J Pharm. Sci. vol.: 53 (10). Pag.: 1133-1136.
- 89.- GANDERTON D.; HUNTER B.M.. (1971). "A compresion of granules prepared by pan granulation and by massing and screening". J. Pharm Pharmacol. vol.: 23 Suppl. (1). Pag.: 1s-15s.
- 90.- FONNER D.E.; BANKER G.S.; SWARBRICK J.. (1966). "Micromeritics of granular pharmaceutical solids I. Physical properties of particles prepared by five different granulation methods". J. Pharm. Sci. vol.: 55 (2). Pag.: 181-186.

BIBLIOGRAFIA

- 91.- TORRES A.I.. (1991). Desarrollo galénico (preformulación y formulación) de comprimidos de dos nuevos anticancerosos. Tesis doctoral presentada por el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la U.C.M. Madrid. Pag.: 121-125.
- 92.- DAVIS W.L.; GLOOR W.T.(Jr).. (1971). "Batch production of pharmaceutical granulations in a fluidized bed I. Effects of process variables on physical properties of final granulation". J. Phar. Sci. vol.: 60 (12). Pag.: 1869-1874.
- 93.- HEYWOOD H.; MECH E.M.I.; CHEM E.I.. (1963). "The evaluation of powders". J. Pharm. Pharmacol. vol15. Pag.: 56T-74T.
- 94.- CHOWAN Z.T.; CHOW Y.P.. (1981). "Compression properties of granulations made with binders containing different moisture contents". J. Pharm Sc. vol.: 70 (10). Pag.: 1134-1139.
- 95.- DANDACHI K.; DEL POZO A. (Jr); TICO J.R.; CEMELI J.. (1987). "Optimización en el estudio de formulas galénicas sólidas. Comprimidos de sulfadiacina". C.I.F. vol.: 6 (2ª ep). Pag.: 137-148.

- 96.- MARKS A.M.; SCIARRA J.J.. (1968). "Effect of size on ther physical properties of granules and their corresponding tablets". J. Pharm. Sci. vol.: 57 (3). Pag.: 497-504.
- 97.- CHALMERS A.A.; ELWORTHY P.H.. (1976). "Oxytetracycline tablet formulations: Effect of variation and volume on granule and tablet properties". J. Pharm. Pharmacol. vol.: 28. Pag.: 228-233.
- 98.- HELMAN J.. (1981). "Formas farmacéuticas derivadas de polvos: polvos a granel, papeles, sobres, obleas, cápsulas". Farmacía Teórica y Práctica. Tomo VI. Ed.: Compañía Editorial Continental S.A. Méjico. 1ª Ediccióñ. Pag.: 1655.
- 99.- VOIGT R.. (1982). "Fundamentos físicos y fisicoquímicos de la fabricación de medicamentos". Tratado de Tecnología Farmaceutica. 3ª ediccióñ. Ed.: Acribia. Zaragoza. Pag.: 95-98.
- 100.- MARTIN A.; SWARBRICK J.; CAMMARATA A.. (1983). "Micromeritics". Physical Pharmacy Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences. 3ª ediccióñ. Ed.: Lea & Feiger. Filadelfia. Pag.: 492-521.

BIBLIOGRAFIA

- 101.- HAGRATWALA B.R.. (1982). "Particle size reduction by a hammer mill I: effect of output screen size, feed particle size, and mill speed". J. Pharm. Sci. vol.: 71 (2). Pag.: 188-190.
- 102.- BEAUBIEN L.J.; VANDERWIELEN A.J.. (1980). "Particle-size analysis of pharmaceutical powders". J. Pharm. Sci. vol.: 69 (6). Pag.. 651-655.
- 103.- VIAN A.; OCONJ.. (1979). "Tamizados y tamices". Elementos de Ingenieria Química. 5ª edición. Ed.: Aguilar. Madrid. Pag.: 325-329.
- 104.- RUSELL J.; LANTZ J.R.. (1981). "Size reduction". Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Volumen II. (H.A. Lieberman and L Lachman eds). Ed.: Marcel Dekker Inc. Nueva York. Pag.: 77-151.
- 105.- ALLEN T.. (1974). " Particle size, shape and distribution". Powder Technology series. Particle Size Measurement Cap. 4. 2ª edición. Ed.: Chapman and Hall. Pag.: 77-110.
- 106.- ROMANO S.. (1987). Caracterizacion de granulos. Dureza y fractura, parámetros galénicos en los comprimidos. Tesis Doctoral presentada en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la U.C.M. Madrid. Pag.: 94-104.

- 107.- FASSIHI A.R.; KANTER I.. (1987). "The effect of compressibility and power flow properties on tablets weight variation". Pharmaceutical Technology . Tableting Tecnology. Volumen I. Ed.: Rubinstein M.H.; Ellis Horwood Limited. Chichester. Pag.: 189-202.
- 108.- HIESTAND E.N.; BANE J.M.; STRZELINSKI E.P..(1971). "Impact test for hardness of compressed powder compacts". J. Pharm. Sci. Vol.: 60 (5). Pag.: 758-763.
- 109.- ASTTOK M.; ZOGLIO M.A.; CARSTENSEN J.T.. (1978). "Ball milling as a measure of crushing strength of granules". J. Pharm.Sci. vol.: 67 (7). Pag.: 905-908.
- 110.- JAROSZ P.J.; PARROT E.L.. (1983). "Comparison of granule strength and tablet tensile". J. Pharm Sci. vol.: 72 (5). Pag.: 530-535.
- 111.- JARSZ P.J.; PARROT E.L.. (1982). "Tensile strengths and hardness of tablets". J. Pharm. Sci. vol.: 71 (6). Pag.: 705-707.
- 112.- SHAH A.C.; MLODOZENIEC A.R.. (1977). "Mechanism of surface lubrication: influence of duration of lubricat-exci-pient. Mixing on processing characteristics of powders and properties of compressed tablets". J. Pharm. Sci. vol.: 66 (10). Pag.: 1377-1382.

BIBLIOGRAFIA

- 113.- CHOWHAN Z.T.. (1980). "Role of binders in moisture induced hardness increase in compressed tablets and its. Effect in vitro desintegration and dissolution". J. Pharm Sci. vol.: 69 (1). Pag.: 1-4.
- 114.- GOMEZ-AMOZA J.L.; MARTINEZ R.; VILA JATO J.L.. (1987). "Efecto del proceso de compresión sobre las características galénicas de los comprimidos". C.I.F. vol.: 6 (2ª ep). Pag.: 217-224.
- 115.- MORASSO M.I.; SALAS J.; ARANCIBIA A.. (1988). "Effect of mixing on the biopharmaceutical properties of sulfadiazine tablets". Il Farmaco. Vol.: 43 (5). Ed. pract. Pag.: 177-188.
- 116.- CARSTENSEN J.T.; KOTHARI R.; PRASAD V.K.; SHERIDAN J.. (1980). "Time and temperature dependence of desintegration and correlation between dissolution and desintegration rate constants". J. Pharm. Sci. vol.: 69 (3). Pag.: 290-294.
- 117.- ADNAN EL YAZIGI. (1981). "Desintegration-dissolution analysis of percent dissolved-time data". J. Pharm. Sci. vol.: 70 (5). Pag.: 535-537.

- 118.- SHAH N.H.; LAZARUS J.H.; SHETH P.R.; SAROWSKI C.I.. (1981). "Carboxymethylcellulose: effect of degree of polymerization and substitution on tablet desintegration and dissolution". J. Pharm. Sci. vol.: 70 (6). Pag.: 611-613.
- 119.- WURSTER D.E.; POLLI G.P.. (1961). " Investigation of drug release from solids IV. Influence of adsorption on the dissolution rate". J. Pharm. Sci. vol.: 50 (5). Pag.: 403-406.
- 120.- PLA DELFINA J.M.; OBACH R.. (1982). "Influencia de los factores fisicoquímicos y farmacotécnicos en la biodisponibilidad de los medicamentos". Revista A.E.F.H. vol.: VI (3). Pag.: 247-275.
- 121.- SOLVANG S.; FINHOLT P.. (1970). "Effect of tablet processing and formulation factors on dissolution rate of the active ingredient in human gastric juice". J. Pharm. Sci. vol.: 59 (1). Pag.: 49-52.
- 122.- OBACH R.; PLA DELFINA J.M.. (1983). "Influencia de los factores fisicoquímicos y farmacotécnicos en la biodisponibilidad de los medicamentos (II)". Revista A.E.F.H. vol.: II. Pag.: 221-246.

BIBLIOGRAFIA

- 123.- MARTINEZ R.; LLABRES M.; VILA JATO J.L.; GOMEZ AMOZO J.L.. (1986). "Estimación de la velocidad intrínseca de disolución en sistemas de disolución sin recirculación de fluido y sin reservorio de acumulación". C.I.F. vol.: 5 (2ª ep). Pag.: 189-193.
- 124.- LANGENBUCHER F.. (1972). "Linearization of dissolution rate curves by the weibull distribution". J. Pharm. Pharmacol. vol.: 24 (12). Pag.: 979-981.
- 125.- ALAM A.S.; PARROT E.L.. (1971). "Effect dissolution media on desintegration and dissolution of hydrochlorothiazide tablets". J. Pharm. Sci. vol.: 60 (5). Pag.: 795-797.
- 126.- VOIGT R.. (1982). "Velocidad de disolución". Tratado de tecnología Farmacéutica. Ed.: Acribias. Zaragoza. Pag.: 83-85.
- 127.- GOMEZ AMOZA J.L. (1986). "Estimación de la velocidad intrínseca de disolución en sistemas de disolución sin recirculación de fluido y sin reservorio de acumulación". C.I.F. vol.: 5 (2ª ep). Pag.: 39-47.
- 128.- FINI A.; ZECCHI V.; RODRIGUEZ L.; TARTARINI A.. (1984). "Solubility-dissolution relationship for ibuprofen, fenbufen and their sodium salts in acid medium". Pharm Acta Helv. vol.: 59 (4). Pag.: 106-108.

- 129.- DASH B.H.; BLANK R.G.; SCHACHTEL B.P.; SMITH A.J.. (1988). "Ibuprofen tablets dissolution versus bioavailability". Drug Development and Industrial Pharmacy. Vol.: 14 (II). Pag.: 1629-1645.
- 130.- STEAD J.A.; FREEMAN M.; JOHN E.G.; WARD G.T.; WHITING B.. (1983). "Ibuprofen tablets: dissolution and bioavailability studies". International Journal of Pharmaceutics. Vol.: 14. Pag.: 59-72.
- 131.- ROMERO A.J.; GRADY L.T.; RHODES C.T.. (1988). "Dissolution testing of ibuprofen tablets". Drug development and Industrial Pharmacy. Vol.: 14 (II). Pag.: 1549-1586.
- 132.- GIBALDI M.; FELDMAN S.. (1967). "Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations. Theoretical considerations and application to nondesintedration dosage forms". J. Pharm. Sci. Vol.:56 (10). Pag.: 1238-1242.
- 133.- ULLAH I.; CADWALLADER D.E.. (1970). "Dissolution of slightly soluble powders under sink conditions I: development of an apparatus and dissolution studies of salicylic acid powders". J. Pharm. Sci. Vol.: 59 (7). Pag.: 979-984.

BIBLIOGRAFIA

134.- WAGNER J.G.. (1969). "Interpretation of percent dissolved-time plots derived from in vitro testing of conventional tablets and capsules". J. Pharm. Sci. Vol.: 58 (10). Pag.: 1253-1257.

135.- SHAH V.P.; KONECNY J.J.; EVERETT R.L.. (1989). "In vitro dissolution profile of water-insoluble drug dosage forms in the presence of surfactants". Pharm. Res. Vol.: 6. Pag.: 612-618.

136.- WEIBULL W.. (1951). "Astatistical dissolution function of wide applicability". J. Appl. Mechanics. Vol.: 18. Pag.: 293-297.

ANEXOS

PROGRAMAS DE ORDENADOR

1.- **EVA.** Validación de métodos analíticos. Técnicas de interacción estadística. Software versión 2-3;1989. Copyright Ramón Franquesa Graner.

2.- **SECEM.** Sistema de estudio y comprobación de la estabilidad de medicamentos. Software versión 3.00; 1989. Copyright Ramón Franquesa Graner.

3.- Corrección de resultados de ensayos de velocidad de disolución y cálculo de los parámetros de la ecuación de Weibull; Ana Isabel Torres Suárez. Tesis Doctoral presentada por el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la U.C.M.; Madrid, 1990; pag.: 520.

4.- **MathCAD.** Versión 2.5. Copyright 1986,1987,1988,1989. Mathsoft Inc.

5.- **STATGRAPHICS.** Versión 2.1. Copyright 1985,1986. Stsc, Inc.; Statistical graphis corporation.

CODIGOS OFICIALES

- 1.- European Pharmacopoeia. 2ª edición (1980-1990). Concil of Europa. Ed by Maisonneuve S.A. Sainte Ruffine. France.
- 2.- United States Pharmacopoeia (USP XXII).
National Formulary (N.F. XVI).
USP Convention Inc. Rockville 1990.
- 3.- British Pharmacopoeia (BP) volumen I y II. Ed. Her Majesty's Stationery office . London 1988.